

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

EVOREL SEQUI depotlaastari

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi Evorel Sequi -yhdistelmäpakkaus sisältää:

- Neljä Evorel 50 mikrog/24 tuntia -laastaria, joista jokainen sisältää 3,2 mg estradiolihemihydraattia, joka vastaa 3,1 mg estradiolia. Yhdestä depotlaastarista vapautuu 50 mikrogrammaa estradiolia 24 tunnissa.
- ja
- Neljä Evorel Conti -laastaria, joista jokainen sisältää 3,2 mg estradiolihemihydraattia, joka vastaa 3,1 mg estradiolia ja 11,2 mg noretisteroniasetaattia, joka vastaa 9,8 mg noretisteronia. Yhdestä depotlaastarista vapautuu 50 mikrogrammaa estradiolia ja 170 mikrogrammaa noretisteroniasetaattia 24 tunnissa.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depotlaastari.

Valmisteen kuvaus

Evorel Sequi on yhdistelmäpakkaus, jossa on estradiolia sisältäviä matriksityyppisiä depotlaastareita sekä estradiolia ja noretisteroniasetaattia sisältäviä matriksityyppisiä depotlaastareita (jaksottainen hoito). Yhden laastarin pinta-ala on 16 cm². Laastarit ovat neliskulmaisia, kulmistaan pyöristettyjä ja 0,1 mm:n paksuisia. Laastari koostuu litteästä kaksikerroksisesta laminaatista. Ulompi kerros on taipuisa, läpikuultava ja lähes väritön taustakalvo. Evorel 50 mikrog/24 tuntia -laastareiden ulkopinnassa alareunan keskiosassa on merkintä "CE50", ja Evorel Conti -laastareiden ulkopinnassa alareunan keskiosassa "CEN1". Sisempi kerros on akryyliiimasta ja guarkumista koostuva liimakalvo (matriksi), joka sisältää vaikuttavat aineet. Tämän liimakerroksen suojana on polyesterikalvo, joka poistetaan ennen laastarin kiinnittämistä iholle. Polyesterikalvo (Evorel 50 mikrog/24 tuntia - hopeanvärisen, Evorel Conti - läpinäkyvä, muovinen) on kummaltakin puolelta päällystetty silikonilla. Kalvossa on S-kirjaimen muotoinen leikkaus kalvon poistamisen helpottamiseksi ennen sen kiinnittämistä. Laastarit on yksittäispakattu ilmatiiviisti suljettuihin suojapusseihin. Pelkkää estradiolia sisältävien (Evorel 50 mikrog/24 tuntia) ja estradiolia ja noretisteronia sisältävien (Evorel Conti) laastarien suojapussien etikettien tekstit ja värit ovat erilaiset.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1. Käyttöaiheet

- Hormonikorvaushoito estrogeenipuutosoireiden hoitoon vaihdevuosi-ikäisille ja vaihdevuodet ohittaneille naisille, joilta ei ole poistettu kohtua.

- Osteoporoosin ehkäisyyn vaihdevuodet ohittaneille naisille, joilla on suuri murtumariski ja joille muut osteoporoosin estoon hyväksytyt lääkkeet ovat vasta-aiheisia tai eivät sovi (ks. myös kohta 4.4).

Kliininen kokemus Evorel Sequin käytöstä yli 65-vuotiailla naisilla on vähäistä. Sen vuoksi Evorel Sequi -hoidon aloittamisessa tämän ikäryhmän naisille on noudatettava varovaisuutta.

4.2 Annostus ja antotapa

Evorel Sequi on tarkoitettu keskeytyksettömään jaksotaiseen hormonikorvaushoittoon.

Evorel Sequi -laastareilla hoitjakso on 28 päivän mittainen. Hoitjakso koostuu ensin neljästä Evorel 50 -laastarista ja sitten neljästä Evorel Conti -laastarista. Ensimmäisten 14 päivän ajan on keskeytyksettä kiinnitettynä yksi pelkkää estradiolia sisältävä (Evorel 50) laastari. Päivinä 15–28 on keskeytyksettä kiinnitettynä yksi estradiolia sekä noretisteronia sisältävä (Evorel Conti) laastari. Seuraava hoitjakso on aloitettava välittömästi ilman laastaritonta jaksoa uudella Evorel Sequi -pakkauksella. Laastari kiinnitetään vartaloon vyötärön alapuolelle kahdesti viikossa eli 3–4 päivän välein.

Naisille, jotka eivät parhaillaan käytä sukupuolihormonihoitoa, hoito voidaan aloittaa milloin tahansa. Käytössä oleva sukupuolihormonihoito on lopetettava ennen Evorel Sequi -hoidon aloittamista.

Riittäviä tietoja ei ole ohjeiden antamiseksi jatkuvasta tai toisesta jaksottaisesta hormonikorvaushoidosta siirtymiseksi Evorel Sequi -laastarihoitoon.

Riittäviä tietoja ei ole ohjeiden antamiseksi jatkuvasta yhdistelmähormonikorvaushoidosta siirtymiseksi Evorel Sequi -laastarihoitoon.

Vaihdevuosisoireiden hoitoa aloitettaessa ja sitä jatkettaessa tulisi käyttää pienintä tehokasta annosta ja hoitoa tulisi jatkaa mahdollisimman lyhyen aikaa (ks. myös kohta 4.4).

Erityisryhmät

Lapset

Evorel Sequi -laastareita ei ole tarkoitettu lapsille.

Munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Käyttöä munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole tutkittu.

Käyttöohje

Evorel Sequi -laastari kiinnitetään puhtaalle, kuivalle ja terveelle iholle vyötärön alapuolelle. Iho- ja kosteusvoiteet sekä talkki voivat heikentää Evorel Sequi -laastareiden kiinnittymisominaisuuksia. Laastaria ei saa kiinnittää rintoihin tai niiden lähelle. Laastarin kiinnityskohtaa on vaihdeltava siten, että samaan kohtaan saa kiinnittää laastarin aikaisintaan viikon kuluttua. Laastaria ei saa kiinnittää rikkoutuneelle tai ärtyneelle iholle. Laastaria ei saa kiinnittää vyötärölle, koska se voi siinä altistua liialliselle hankaukselle.

Laastari on kiinnitettävä heti suojapussin avaamisen jälkeen. Poista suojakalvon toinen puolikas. Kiinnitä paljastettu liimapuoli iholle laastarin reunasta sen keskiosaan päin. Varo rypistämästä laastaria. Poista sitten suojakalvon toinen puolikas ja kiinnitä laastari kokonaan ihoon. Varo edelleen rypistämästä laastaria. Lämmitä laastari ihonlämpöiseksi kämmenellä painamalla noin 30 sekunnin ajan laastarin kiinnittyvyyden optimoimiseksi. Älä koske laastarin liimapintaan.

Jos laastari irtoaa, uusi vastaava Evorel Conti- tai Evorel 50 -laastari tulee kiinnittää heti. Laastarin vaihtopäivä pidetään kuitenkin ennallaan. Laastaria ei tarvitse poistaa kylvyn tai suihkun ajaksi.

Laastari kuitenkin suositellaan poistettavaksi saunomisen ajaksi, ja uusi laastari kiinnitetään heti sen jälkeen.

Jos laastarin kiinnittäminen unohtuu, unohtunut laastari on kiinnitettävä heti, kun asia huomataan. Laastarin vaihtopäivä on kuitenkin pidettävä ennallaan. Annoksen unohtaminen lisää läpäisy- ja tiputteluvuodon todennäköisyyttä.

Poista laastari irrottamalla ensin yksi kulma ja vedä sitten koko laastari varovasti irti (ks. kohta 6.6).

Laastarista iholle mahdollisesti jäävän liiman voi poistaa sormin hankaamalla tai pesemällä sen pois saippualla ja vedellä tai öljyllä tai rasvaisella perusvoiteella.

4.3 Vasta-aiheet

- Tiedossa oleva, aiemmin sairastettu tai epäilty rintasyöpä
- Tiedossa oleva tai epäilty estrogeeniriippuvainen pahanlaatuinen kasvain (esim. endometriumsyöpä)
- Selittämätön verenvuoto sukupuolielimistä
- Hoitamaton endometriumhyperplasia
- Aiempi tai nykyinen laskimon tromboembolia (syvä laskimotukos, keuhkoembolia)
- Tiedossa oleva trombofiliinen häiriö (esim. proteiini C:n, proteiini S:n tai antitrombiinin puutos, ks. kohta 4.4)
- Aktiivinen tai äskettäinen valtimotromboembolia (angina pectoris, sydäninfarkti)
- Akuutti tai aiempi maksasairaus, silloin kun maksan toimintakokeiden tulokset eivät ole korjautuneet normaaleiksi
- Tiedossa oleva yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Porfyria
- Raskaus tai imetys.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Hormonikorvaushoito tulisi aloittaa postmenopausaalisten oireiden hoitoon vain, jos oireet heikentävät elämänlaatua. Hoidon riskit ja hyödyt on aina arvioitava huolellisesti vähintään vuosittain, ja hormonikorvaushoitoa tulee jatkaa vain niin kauan, kun hyödyt ovat riskejä suuremmat.

Varhaisten vaihdevuosien hoitoon käytettyyn hormonikorvaushoitoon liittyvistä riskeistä on vähän näyttöä. Koska absoluuttinen riski on nuoremmilla naisilla pieni, hoidon hyötyjen ja riskien tasapaino saattaa olla heillä suotuisampi kuin vanhemmilla naisilla.

Lääkärintarkastus/seuranta

Ennen hormonikorvaushoidon aloittamista tai jatkamista tauon jälkeen on potilaan oma ja suvun sairaustusta selvitettävä. Tämän sekä vasta-aiheiden ja käyttöön liittyvien varoitusten tulisi ohjata lääkärintarkastusta (myös sisätutkimusta ja rintojen tutkimista). Hoidon aikana tarkastuksia suositellaan tehtäväksi kullekin soveltuvin säännöllisin väliajoin ja kullekin soveltuvin osin. Naisille tulisi neuvoa, millaiset rinnoissa ilmenevät muutokset heidän tulee ilmoittaa lääkärille tai hoitajalle (ks. Rintasyöpä alla). Tutkimukset, mammografia mukaan lukien, tulee tehdä kulloistenkin hyväksytyjen seulontakäytäntöjen mukaisesti yksilön terveydellisiin tarpeisiin sovitettuna.

Eriytyistä tarkkailua vaativat sairaudet

Jos potilaalla on tai on äskettäin ollut jokin seuraavista sairauksista ja/tai se on pahentunut raskauden

tai aiemman hormonikorvaushoidon aikana, potilaan tulee olla tarkassa seurannassa. On syytä ottaa huomioon, että tällaiset sairaudet voivat uusiutua tai pahentua Evorel Sequi -hoidon aikana, erityisesti:

- leiomyooma (kohdun hyvänlaatuinen kasvain) tai endometrioosi
- tromboemolisen sairauden riskitekijät (ks. alla)
- estrogeeniriippuvaisen kasvaimen riskitekijät, esim. rintasyövän 1. asteen periytyvyys
- korkea verenpaine
- maksasairaudet (esim. maksa-adenooma)
- diabetes mellitus, johon voi liittyä verisuonivaurioita
- sappikivitauti
- migreeni tai (vaikea) päänsärky
- systeeminen lupus erythematosus
- aiemmin sairastettu kohdun limakalvon hyperplasia (ks. alla)
- epilepsia
- astma
- otoskleroosi
- mastopatia.

Perusteita hoidon välittömään keskeyttämiseen

Hoito on keskeytettävä, jos potilaalla esiintyy hoidon vasta-aiheita sekä seuraavissa tapauksissa:

- keltaisuus tai maksan toiminnan heikkeneminen
- verenpaineen merkittävä kohoaminen
- aiemmin esiintymättömän migreenityypin ilmaantuminen
- raskaus.

Kohdun limakalvon hyperplasia ja syöpä

Pitkäaikainen hoito pelkillä estrogeeneilla lisää kohdun limakalvon hyperplasian ja syövän riskiä naisilla, joilla kohtu on tallella. Kohdun limakalvon syöpäriskin on raportoitu lisääntyvän pelkkää estrogeeniä käyttävillä sitä käyttämättömiin verrattuna 2–12-kertaiseksi hoidon keston ja estrogeeniannoksen mukaan (ks. kohta 4.8). Hoidon lopettamisen jälkeen riski saattaa säilyä tavallista suurempana vähintään kymmenen vuotta.

Progestiinin lisääminen jaksoittain vähintään 12 päivänä kuukauden tai 28 vuorokauden jakson aikana tai jatkuva estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoito naisille, joiden kohtu on tallella, ehkäisee pelkkään estrogeenihormonikorvaushoitoon liittyvää riskin lisäämistä.

Läpäisyvuotoa ja tiputtelua saattaa esiintyä ensimmäisten hoitokuukausien aikana. Jos läpäisyvuotoa tai tiputtelua esiintyy hoidon jo kestänyttä jonkin aikaa tai jatkuu, kun hoito on keskeytetty, sen syy tulisi selvittää kohdun limakalvosta mahdollisesti otettavan koepalan avulla kohdun limakalvon pahanlaatuisen muutoksen poissulkemiseksi.

Rintasyöpä

Kokonaisnäyttö osoittaa rintasyöpäriskin suurenemisesta naisilla, jotka saavat estrogeeni-progestiiniyhdistelmävalmisteita tai pelkkää estrogeenia käyttävillä. Riski riippuu hoidon kestosta.

Estrogeenista ja progestiinista koostuva yhdistelmähoito

- Satunnaistetussa lumekontrolloidussa tutkimuksessa (Women's Health Initiative study, WHI) ja prospektiivisten epidemiologisten tutkimusten meta-analysissä on todettu yhdenmukaisesti rintasyöpäriskin suurentuneen naisilla, jotka käyttivät hormonikorvaushoitoa estrogeenin ja progestiinin yhdistelmää. Riskin suureneminen tulee ilmeiseksi noin 3 (1–4) vuoden hoidon

jälkeen (ks. kohta 4.8).

Pelkkää estrogeenia sisältävä hoito

- WHI-tutkimuksessa ei todettu rintasyöpäriskin suurentuneen naisilla, joilta oli kohtu poistettu ja jotka käyttivät hormonikorvaushoitoa pelkkää estrogeenia. Havainnointitutkimuksissa on raportoitu lähinnä pieni rintasyöpädiagnoosiriskin lisääntyminen, joka on oleellisesti pienempi kuin estrogeenin ja progestiinin yhdistelmän käyttäjillä todettu riski (ks. kohta 4.8).

Laajasta meta-analyysistä saadut tulokset osoittivat, että suurentunut riski pienenee ajan myötä hoidon lopettamisen jälkeen. Aika riskin palautumiseen lähtötasolle, riippuu hormonikorvaushoidon kestosta. Hormonikorvaushoitoa käytettäessä yli viisi vuotta, riski voi kestää 10 vuotta tai pidempään.

Hormonikorvaushoito, erityisesti estrogeenin ja progestiinin yhdistelmähoito, lisää tiivyyttä mammografiakuviissa, mikä saattaa haitata rintasyövän havaitsemista röntgentutkimuksessa.

Munasarjasyöpä

Munasarjasyöpä on huomattavasti harvinaisempi kuin rintasyöpä. Laajan meta-analyysin epidemiologinen näyttö viittaa siihen, että pelkästään estrogeenia sisältäviä tai estrogeenin ja progestiinin yhdistelmää sisältäviä hormonihoitovalmisteita käyttävillä naisilla on hieman suurentunut riski, joka ilmenee viiden vuoden käytön jälkeen ja pienenee vähitellen käytön lopettamisen jälkeen. Jotkin toiset tutkimukset, WHI-tutkimus, viittaavat siihen, että yhdistelmävalmisteiden käyttöön saattaa liittyä samanlainen tai hieman pienempi riski (ks. kohta 4.8).

Laskimotromboembolia

- Hormonikorvaushoitoon liittyy 1,3–3-kertainen laskimotromboemبولian, eli syvän laskimotukoksen, tai keuhkoveritulpan riski. Yhdessä satunnaistetussa kontrolloidussa tutkimuksessa ja epidemiologisissa tutkimuksissa todettiin hormonikorvaushoitoa käyttävien riskin olevan kaksin- tai kolminkertaisesti suurempi verrattuna hoitoa käyttämättömiin. Hormonihoitoa käyttämättömillä naisilla viiden vuoden aikana tuhatta naista kohden arvioidaan esiintyvän noin 3 laskimotromboemboliatapausta 50–59-vuotiailla ja 8 tapausta 60–69-vuotiailla. Hormonikorvaushoitoa viiden vuoden ajan käyttävillä terveillä naisilla laskimotromboemبولian lisäyksen tuhatta naista kohti arvioidaan olevan 2–6 tapausta (paras arvio = 4) 50–59-vuotiailla ja 5–15 tapausta (paras arvio = 9) 60–69-vuotiailla. Tällaisen tapauksen esiintyminen on todennäköisempää hormonikorvaushoidon ensimmäisenä käyttövuonna kuin myöhemmin (ks. kohta 4.8).
- Yleisesti tunnistettuihin laskimotromboemبولian riskitekijöihin kuuluvat potilaan oma ja suvun terveystausta, estrogeenin käyttö, korkea ikä, suuri kirurginen toimenpide, pitkäaikainen liikkumattomuus, huomattava ylipaino (BMI > 30 kg/m²), raskaus/lapsivuodeaika, systeeminen lupus erythematosus (SLE) ja syöpä. Suonikohjujen mahdollisesta osuudesta laskimotromboemبولiaan ei ole yksimielisyyttä.
- Potilailla, joilla on aiemmin esiintynyt laskimotromboembolia tai joilla on tiedossa oleva verisuonitukoksille altistava tila, laskimotromboemبولian riski on suurentunut. Hormonikorvaushoito saattaa lisätä tätä riskiä. Potilaan omassa tai suvun terveystaustassa voimakkaasti esiintyvä toistuva tromboembolia tai toistuvat spontaanit keskenmenot tulisi selvittää tukosalitiuden poissulkemiseksi. Kunnes tukosten taustatekijöistä on tehty perusteellinen arvio tai antikoagulanttilääkitys on aloitettu, hormonikorvaushoidon käyttö tulisi tällaisilla potilailla katsoa vasta-aiheiseksi (ks. kohta 4.3).
- Antikoagulanttihoitoa jo saavien naisten hormonikorvaushoidon hyötyjä ja riskejä on harkittava tarkoin.

- Jos naisella itsellään ei ole esiintynyt laskimotromboemboliaa, mutta hänen ensimmäisen asteen sukulaisellaan on aiemmin esiintynyt veritulppa nuorella iällä, hänelle voidaan tarjota seulontaa sen jälkeen, kun hänelle on kerrottu tarkoin menetelmään liittyvät rajoitukset (seulonnessa voidaan tunnistaa vain osa trombofiliisistä häiriöistä). Jos todetaan trombofiilinen häiriö, jonka avulla voidaan tunnistaa veritulpan kehittymiselle alttiit perheenjäsenet, tai jos häiriö on vaikea-asteinen (esim. antitrombiinin, proteiini S:n tai proteiini C:n puutos tai häiriöiden yhdistelmä), hormonikorvaushoito on vasta-aiheista.
- Laskimotromboembolian riski saattaa lisääntyä tilapäisesti pitkäaikaisen vuodelevon, suuren vamman tai suuren leikkauksen vuoksi. Kuten kaikille leikkauksesta toipuville potilaille, leikkauksen jälkeistä laskimotromboemboliaa ehkäiseviin toimenpiteisiin tulisi kiinnittää erityistä huomiota. Jos suunniteltua leikkausta todennäköisesti seuraa pitkäaikainen vuodelepo, erityisesti vatsan tai alaraajojen ortopedisen leikkauksen jälkeen, hormonikorvaushoidon tilapäistä keskeyttämistä neljästä kuuteen viikkoon ennen leikkausta suositellaan. Hoitoa ei tule jatkaa ennen kuin potilas on täysin liikuntakykyinen.
- Jos laskimotromboembolia ilmenee hoidon aloittamisen jälkeen, Evorel Sequi -laastareiden käyttö on lopetettava. Potilaita tulisi neuvota ottamaan välittömästi yhteyttä lääkäriin todetessaan tromboembolian mahdollisen oireen (esim. jalan kivulias turpoaminen, äkillinen rintakipu, hengenahdistus).

Sepelvaltimotauti (Coronary artery disease)

Satunnaistetuista kontrolloiduista tutkimuksista ei ole saatu näyttöä sydäninfarktilta suojaavasta vaikutuksesta riippumatta siitä, sairastaako estrogeeni-progestiiniyhdistelmävalmisteella tai pelkällä estrogeenivalmisteella toteutettavaa hormonikorvaushoitoa käyttävä nainen sepelvaltimotautia vai ei.

Estrogeenin ja progestiinin yhdistelmähoito

Sepelvaltimotaudin suhteellinen riski on hieman suurentunut estrogeenin ja progestiinin yhdistelmästä koostuvan hormonikorvaushoidon aikana. Koska sepelvaltimotaudin absoluuttinen riski lähtötilanteessa on voimakkaasti riippuvainen iästä, estrogeenin ja progestiinin käytöstä aiheutuvien sepelvaltimotautitapausten ylimäärä on hyvin pieni lähellä vaihdevuosisia olevilla terveillä naisilla, mutta suurenee iän myötä.

Pelkän estrogeenin käyttö

Satunnaistetuissa kontrolloiduissa tiedoissa ei todettu suurentunutta sepelvaltimotaudin riskiä pelkkää estrogeenia käyttäneillä naisilla, joilta oli kohtu poistettu. Lisääntyvän näytön perusteella pelkän estrogeenin aloittaminen varhaisessa menopaussissa voi vähentää sepelvaltimotaudin riskiä.

Iskeeminen aivohalvaus

Yhden laajan satunnaistetun kliinisen tutkimuksen (Women's Health Initiative, WHI-tutkimus) toissijaisena tuloksena havaittiin lisääntynyt iskeemisen aivohalvauksen riski terveillä naisilla, joita hoidettiin konjugoitujen estrogeenien ja medroksiprogesteroniasetaatin (MPA) jatkuvalla yhdistelmähoitolla. Hormonikorvaushoitoa käyttämättömillä naisilla viiden vuoden aikana tuhatta naista kohden arvioidaan esiintyvän noin 3 aivohalvaustapausta 50–59-vuotiailla ja 11 tapausta 60–69-vuotiailla. Naisilla, jotka käyttävät konjugoitujen estrogeenien ja medroksiprogesteroniasetaatin yhdistelmähoitoa, aivohalvausten lisäyksen tuhatta naista kohden arvioidaan olevan 0–3 tapausta (paras arvio = 1) 50–59-vuotiailla ja 1–9 tapausta (paras arvio = 4) 60–69-vuotiailla. Siitä ei ole tietoa, koskeeko tämä lisääntynyt riski myös muita hormonikorvaushoitovalmisteita.

Estrogeenia ja progestiinia sisältävään yhdistelmähoitoon ja pelkkää estrogeenia sisältävään hoitoon liittyy iskeemisen aivohalvauksen riskin suureneminen enintään 1,5-kertaiseksi. Suhteellinen riski ei muutu iän myötä eikä menopaussista kuluneen ajan myötä. Koska aivohalvauksen riski on ennen

hoitoa voimakkaasti iästä riippuvainen, aivohalvauksen kokonaisriski suurenee iän myötä naisilla, jotka käyttävät hormonikorvaushoitoa (ks. kohta 4.8).

Hypotyreoosi

Kilpirauhashormonikorvaushoitoa tarvitsevien potilaiden kilpirauhasen toimintaa pitää seurata säännöllisin väliajoin hormonikorvaushoidon aikana sen varmistamiseksi, että kilpirauhashormonipitoisuudet pysyvät hyväksyttävällä pitoisuusalueella.

Angioedeema

Estrogeenit saattavat aiheuttaa angioedeeman oireita tai pahentaa niitä, etenkin jos naisella on perinnöllinen angioedeema.

Muut sairaudet

- Estrogeenit voivat aiheuttaa nesteen kerääntymistä, minkä vuoksi sydämen tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita tulee seurata huolellisesti.
- Naisia, jotka jo ennestään sairastavat hypertriglyseridemiaa, tulisi seurata tarkoin estrogeeni- tai hormonikorvaushoidon aikana, koska harvinaisina tapauksina on tämän tilan yhteydessä raportoitu estrogeenihoitoon liittyvää plasman triglyseridiarvojen huomattavaa nousua, mikä voi johtaa haimatulehdukseen.
- Eksogeeniset estrogeenit saattavat aiheuttaa perinnöllistä tai hankinnaista angioödeemaa sairastaville naisille tähän sairauteen liittyviä oireita tai pahentaa niitä.
- Muita sairauksia, jotka vaativat seurantaa estrogeenihoitoa aikana: häiriöt maksan toiminnassa tai lievä maksan vajaatoiminta sekä aiemmin esiintynyt sapensalpausten aiheuttama keltaisuus.
- Estrogeenit lisäävät tyroksiinia sitovan globuliinin (TBG) määrää, mikä johtaa verenkierrassa olevan kilpirauhashormonin kokonaismäärän lisääntymiseen proteiiniin sitoutuneella johdilla, T4-pitoisuuksilla (pylväs- tai radioimmunologinen menetelmä) tai T3-pitoisuuksilla (radioimmunologinen menetelmä) mitattuna. T3-resiinin kertyminen on vähentynyt, mikä kuvastaa tyroksiinia sitovan globuliinin määrän lisääntymistä. Vapaan T4:n ja vapaan T3:n pitoisuudet säilyvät ennallaan. Muiden sitovien proteiinien, kuten kortikosteroidien sitovan globuliinin (CBG) ja sukupuolihormoneja sitovan globuliinin (SHBG), määrä seerumissa saattaa olla lisääntynyt ja johtaa kohonneeseen kortikosteroidien ja sukupuolihormonien määrään verenkierrassa. Vapaiden tai biologisesti aktiivisten hormonien pitoisuudet säilyvät muuttumattomina. Muiden plasman proteiinien (angiotensinogeenin/reniinisubstraattien, alfa-1-antitrypsiinin, seruloplasmiinin) pitoisuudet saattavat olla kohonneita.
- Hormonikorvaushoito ei paranna kognitiivisia toimintoja. Jonkinlaista näyttöä on siitä, että todennäköisen dementian riski voi olla tavallista suurempi niillä naisilla, jotka aloittavat jatkuvan yhdistelmä- tai pelkän estrogeenihoitoa yli 65-vuotiaana.

Hepatiitti C

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa käytettiin hepatiitti C -viruksen (HCV) hoitoon tarkoitettua yhdistelmää ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri yksinään tai yhdessä dasabuviriin kanssa, naisilla, jotka käyttivät etinyyliestradiolia sisältäviä lääkevalmisteita (kuten hormonaalisia yhdistelmäehkäisyvalmisteita), ALAT-arvo kohosi merkittävästi useammin yli viisinkertaiseksi viitearvon ylärajasta (ULN). Lisäksi ALAT-arvon nousua havaittiin myös naisilla, jotka käyttivät etinyyliestradiolia sisältäviä lääkevalmisteita (kuten hormonaalisia yhdistelmäehkäisyvalmisteita) ja jotka saivat hoitoa glekapreviirin/pibrentasviirin yhdistelmällä. Naisilla, jotka käyttivät muuta estrogeenia kuin etinyyliestradiolia, esim. estradiolia, sisältäviä lääkevalmisteita, ALAT-arvon kohoamista oli saman verran kuin naisilla, jotka eivät saaneet mitään estrogeenia. Koska muita estrogeeneja käyttäneitä naisia oli kuitenkin vain pieni määrä, on noudatettava varovaisuutta käytettäessä samanaikaisesti yhdistelmää ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri yksinään tai yhdessä

dasabuviirin kanssa tai yhdistelmää glekapreviiri/pibrentasviiri. Ks. kohta 4.5.

Evorel Sequia ei voi käyttää ehkäisykeinona.

Kaikkien paikallisesti käytettävien valmisteiden käytössä tiedetään esiintyneen kosketusherkistymistä. Se on erittäin harvinaista, mutta jos naiselle kehittyä kosketusherkistymistä laastarin jollekin komponentille, hänelle pitää kertoa vaikea-asteisen yliherkkyysoireyksen mahdollisuudesta, jos altistuminen herkistymisen aiheuttaneelle aineelle jatkuu.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Estrogeenien ja progestiinin metabolia saattaa nopeutua käytettäessä niiden kanssa samanaikaisesti sellaisia lääkeaineita, joiden tiedetään indusoivan lääkeaineita metaboloivia entsyymejä, erityisesti sytokromi P450 -entsyymejä, kuten antikonvulsantit (esim. fenobarbitaali, fenytoiini, karbamatsapiini), infektio lääkkeet (esim. rifampisiini, rifabutiini, nevirapiini, efavirensi) sekä bosentaani.

Vaikka ritonaviiriin, telapreviiriin ja nelfinaviiriin tiedetään olevan voimakkaita estäjiä, niillä on vastakkaisia, indusioivia ominaisuuksia steroidihormonien kanssa samanaikaisesti käytettynä. Mäkikuisma-valmisteet (*Hypericum perforatum*) voivat indusoida estrogeenien ja progestiinin lääkeainemetaboliaa indusoimalla eräitä maksan sytokromi P450-entsyymejä (CYP3A4) ja P-glykoproteiinia. P450-entsyymien induktio voi johtaa Evorel- ja Evorel Conti -laastareiden sisältämän estrogeeniainean pitoisuuden pienenemiseen plasmassa ja saattaa näin heikentää laastarin terapeutista vaikutusta ja aiheuttaa epäsäännöllisiä vuotoja. Depotlaastarin käytön yhteydessä vältetään maksan ensikierron vaikutus, joten entsyymejä indusioivat lääkeaineet saattavat vaikuttaa vähemmän ihon läpi annettuihin estrogeeneihin ja progestiineihin verrattuna suun kautta tapahtuvaan hormonien käyttöön. Näiden entsyymien induktio saattaa mahdollisesti aiheuttaa kohdun limakalvon hyperplasiaa suojaavan vaikutuksen heikkenemistä.

Estrogeenien ja progestiinin metabolian lisääntyminen saattaa kliinisesti johtaa tehon heikkenemiseen ja kohdun verenvuotoprofiilin muutoksiin.

Muut yhteisvaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa käytettiin hepatiitti C -viruksen (HCV) hoitoon tarkoitettua yhdistelmää ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri yksinään tai yhdessä dasabuviiriin kanssa, naisilla, jotka käyttivät etinyyliestradiolia sisältäviä lääkevalmisteita (kuten hormonaalisia yhdistelmäehkäisyvalmisteita), ALAT-arvo kohosi merkittävästi useammin yli viisinkertaiseksi viitearvon ylärajasta (ULN). Naisilla, jotka käyttivät muuta estrogeeniä kuin etinyyliestradiolia, esim. estradiolia, sisältäviä lääkevalmisteita, ALAT-arvon kohoamista oli saman verran kuin naisilla, jotka eivät saaneet mitään estrogeeniä. Koska muita estrogeenejä käyttäneitä naisia oli kuitenkin vain pieni määrä, on noudatettava varovaisuutta käytettäessä samanaikaisesti yhdistelmää ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri yksinään tai yhdessä dasabuviiriin kanssa tai yhdistelmää glekapreviiri/pibrentasviiri (ks. kohta 4.4).

Ihon läpi tapahtuvan annostelun yhteydessä vältytään maksassa tapahtuvalta ensikierron metabolialta, joten entsyymi-induktorit saattavat vaikuttaa vähemmän transdermaalisesti annosteltuihin hormonikorvaushoitoihin (estrogeenit ja progestiinit) kuin suun kautta otettaviin hormonivalmisteisiin.

Estrogeeniä sisältävien hormonikorvaushoitojen vaikutukset muihin lääkkeisiin

Kun estrogeeniä sisältäviä ehkäisyvalmisteita on käytetty samanaikaisesti lamotrigiinin kanssa, niiden on osoitettu merkittävästi pienentävän lamotrigiinin pitoisuutta plasmassa, mikä johtuu lamotrigiinin glukuronidaation käynnistymisestä. Tämä voi heikentää kohtauskontrollia. Vaikka hormonikorvaushoidon ja lamotrigiinin välisiä mahdollisia yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu,

samankaltaisia yhteisvaikutuksia oletetaan esiintyvän. Tämä voi johtaa kohtauskontrollin heikkenemiseen naisilla, jotka käyttävät molempia lääkkeitä samanaikaisesti.

Estrogeenihoito saattaa vaikuttaa joihinkin laboratoriotuloksiin (ks. kohta 4.4 Muut sairaudet).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Evorel Sequi ei ole tarkoitettu käytettäväksi raskauden aikana. Jos raskaus alkaa Evorel Sequi -laastareiden käytön aikana, hoito tulee keskeyttää välittömästi.

Kliiniset tiedot rajallisesta määrästä Evorel Sequi -laastarin käytölle altistuneista raskaudesta eivät viittaa noretisteroniasetaatin aiheuttamiin haittavaikutuksiin sikiölle. Ehkäisytablettien ja hormonikorvaushoitovalmisteiden tavallisesti sisältämiä annoksia suurempien annosten yhteydessä on havaittu tyttösiikiöiden maskulinisaatiota.

Tähänastiset tulokset useimmista epidemiologisista tutkimuksista sikiön tahattomasta altistuksesta estrogeenien ja progestiinin yhdistelmille eivät osoita teratogeenisiä tai sikiötoksisia vaikutuksia.

Imetys

Evorel Sequi ei ole tarkoitettu imetyksen aikana käytettäväksi.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Evorel Sequi -laastareiden vaikutuksesta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tietoja.

4.8 Haittavaikutukset

Noin kolmanneksella estradiolin ja noretisteronin yhdistelmää sisältävää hormonikorvaushoitoa käyttävistä naisista voidaan olettaa esiintyvän haittavaikutuksia. Yleisimmoin raportoituja haittavaikutuksia ovat rintojen kireyden tunne ja kipu (31 %), kiinnityskohdan reaktiot (20 %, lähinnä lievää punoitusta), kuukautiskivut (19 %), epäsäännölliset vuodot (12,7 %) ja päänsärky (10 %).

Seuraavassa taulukossa esitetään edellä mainittujen haittavaikutusten lisäksi estradiolin ja noretisteronin yhdistelmää sisältävän hormonikorvaushoidon käytön yhteydessä joko kliinisissä tutkimuksissa tai valmisteiden markkinoille tulon jälkeen raportoidut haittavaikutukset sekä lisäksi haittavaikutukset, joita on raportoitu pelkällä estradiolilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa. Esiintyvyydet on mainittu seuraavan esitystavan mukaisesti:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Taulukko 1: Haittavaikutukset

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus					
	Esiintyvyys					
	Hyvin yleinen (≥ 1/10)	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100)	Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Hyvin harvinainen (< 1/10 000)	Tuntematon**
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyyppit)			Rintasyöpä, rintojen fibroadenooma	Kohdun leiomyooma, kysta munanjohtimessa, kohdunkaulan polyyppit		Endometriumsyöpä
Immuunijärjestelmä				Yliherkkyys		
Psyykkiset häiriöt		Masennus*, hermostuneisuus*, tunne-elämän tasapainottomuus, ahdistuneisuus		Libidon häiriöt		
Hermosto	Päänsärky*	Heitehuimaus*, unettomuus*	Migreeni, huimaus	Parestesia, epilepsia***		Aivohalvaus
Sydän		Sydämentykytys				
Verisuonisto		Verisuonten laajeneminen	Hypertensio, suonikohjut	Laskimoembolia, tromboosi***		
Ruoansulatuselimistö		Pahoinvointi, vatsan pingottuneisuus*, ripuli*, dyspepsia*, vatsakipu	Oksentelu, ilmavaivat***			

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus					
	Esiintyvyys					
	Hyvin yleinen (≥ 1/10)	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100)	Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Hyvin harvinainen (< 1/10 000)	Tuntematon**
Maksa ja sappi				Sappirakon häiriö, kolelitiaasi	Sapensalpauksen aiheuttama keltaisuus	
Iho ja ihonalainen kudος		Akne*, ihottuma, kutina*, kuiva iho	Ihon värjäytyminen			Alopesia, Stevens-Johnsonin syndrooma
Luusto, lihakset ja sidekudos		Selkäkipu*, kipu raajoissa*, nivelkipu,	Lihaskipu***	Myastenia		
Sukupuolielimet ja rinnat	Rintojen kipu*, rintojen arkuus, kuukautiskivut*, kuukautishäiriöt*	Rintojen suureneminen*, menorragia*, vuoto sukupuolielimistä*, metrorragia, kohdun kouristus, emätininfektio, endometriumhyperplasia				
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kiinnityskohdan reaktiot	Kipu, astenia, edeema*, painonnousu*				
Tutkimukset			Kohonneet transaminaasiarvot			

*Estrogeeniin ja progesteroniin liittyviä haittavaikutuksia on esiintynyt suhteellisesti harvemmin pienimmällä vahvuudella.

**Raportoitu myyntiluvan myöntämisen jälkeen.

***Haittavaikutukset, joita on lisäksi raportoitu pelkällä estradiolilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa.

Rintasyövän riski

- Rintasyöpädiagnoosin saamisen riskin on raportoitu olevan enintään kaksinkertainen, kun nainen käyttää estrogeenin ja progestiinin yhdistelmää yli 5 vuoden ajan.
- Riskin mahdollinen suureneminen on pelkkää estrogeenia käyttävillä pienempi kuin estrogeenin ja progestiinin yhdistelmää käyttäneillä on havaittu.
- Riskin suuruus on riippuvainen hoidon kestosta (ks. kohta 4.4).
- Absoluuttiset riskiestimaatit, jotka perustuvat laajimman satunnaistetun lumelääkekontrolloidun tutkimuksen (WHI-tutkimus) ja prospektiivisten epidemiologisten tutkimusten (Million Women Study, MWS-tutkimus) laajimman meta-analyysin tuloksiin, on esitetty alla.

Prospektiivisten epidemiologisten tutkimusten laajin meta-analyysi:

Rintasyövän arvioitu lisäriski viiden vuoden käytön jälkeen naisilla, joiden painoindeksi (BMI) on 27 (kg/m²)

Ikä hormonikorvaushoidon alussa (vuotta)	Ilmaantuvuus viiden vuoden aikana 1 000 henkilöä kohden, kun henkilöt eivät olleet koskaan käyttäneet HRT-hoitoa (ikä 50–54 vuotta)*	Riskisuhde	Tapausten lisäys 5 vuoden jälkeen 1000 hormonikorvaushoidon käyttäjää kohden
Pelkkä estrogeeni			
50	13,3	1,2	2,7
Estrogeenin ja progestiinin yhdistelmä			
50	13,3	1,6	8,0

* Vertailukohtana käytetty esiintymistiheyttä Englannissa vuonna 2015 naisilla, joiden painoindeksi on 27 (kg/m²). Huom! Koska taustatietona käytetty rintasyövän esiintymistiheys vaihtelee EU-maissa, myös lisääntyneiden rintasyöpätapausten määrä vaihtelee samassa suhteessa.

Rintasyövän arvioitu lisäriski 10 vuoden käytön jälkeen naisilla, joiden painoindeksi on 27 (kg/m²)

Ikä hormonikorvaushoidon alussa (vuotta)	Ilmaantuvuus 10 vuoden aikana 1 000 naista kohden, kun henkilöt eivät ole koskaan käyttäneet HRT-hoitoa (ikä 50–59 vuotta) *	Riskisuhde	Tapausten lisäys 10 vuoden jälkeen 1 000 hormonikorvaushoidon käyttäjää kohden
Pelkkä estrogeeni			
50	26,6	1,3	7,1
Estrogeenin ja progestiinin yhdistelmä			
50	26,6	1,8	20,8

* Vertailukohtana käytetty esiintymistiheyttä Englannissa vuonna 2015 naisilla, joiden painoindeksi on 27 (kg/m²). Huom! Koska taustatietona käytetty rintasyövän esiintymistiheys vaihtelee EU-maissa, myös lisääntyneiden rintasyöpätapausten määrä vaihtelee samassa suhteessa.

Yhdysvaltalaiset WHI-tutkimukset – rintasyöpäriskin lisäys 5 vuoden käytön jälkeen

Ikä (vuotta)	Ilmaantuvuus 5 vuoden aikana 1000 lumeryhmän naista kohden	Riskisuhde ja 95 %:n luottamusväli	Tapausten lisäys 5 vuoden aikana 1000 hormonikorvaushoidon käyttäjää kohden (95 %:n luottamusväli)
Pelkkä estrogeeni (konjugoitu hevosestrogeeni, CEE)			
50–79	21	0,8 (0,7–1,0)	-4 (-6–0)*‡
Estrogeeni ja progestiini (konjugoitu hevosestrogeeni ja medroksiprogesteroniasetaatti, CEE + MPA)‡			
50–79	17	1,2 (1,0–1,5)	+4 (0–9)

‡Kun analyysi rajoitettiin vain naisiin, jotka eivät olleet käyttäneet hormonikorvaushoitoa ennen tutkimusta, ensimmäisten 5 vuoden aikana ei tullut esiin riskin suurenemista; 5 vuoden jälkeen riski oli suurempi kuin hormonikorvaushoitoa käyttämättömillä.

*WHI-tutkimus naisilla, joilla ei ollut kohtua, ei osoittanut lisääntyntä rintasyöpäriskiä.

Endometriumsyövän riski

Postmenopausaaliset naiset, joiden kohtu on tallella

Endometriumsyövän riski on noin 5 syöpätapausta 1000 naista kohden, kun naisen kohtu on tallella eikä nainen käytä hormonikorvaushoitoa. Pelkästä estrogeenista koostuvan hormonikorvaushoidon käyttöä ei suositella, jos naisen kohtu on tallella, koska hoito suurentaa endometriumsyövän vaaraa (ks. kohta 4.4). Endometriumsyövän riski on riippuvainen pelkästä estrogeenista koostuvan hoidon kestosta ja annoksesta. Endometriumsyövän riskin lisäys vaihteli epidemiologisissa tutkimuksissa 5 ja 55 todetun lisätapauksen välillä 1000 iältään 50–65-vuotiaista naista kohden.

Progestiinin lisääminen pelkästä estrogeenista koostuvaan hoitoon vähintään kierron 12 päivän ajaksi voi estää tällaisen riskin suurenemisen. Million Women Study -tutkimuksessa viisi vuotta kestänyt (jaksottainen tai jatkuva) hormonikorvaushoito yhdistelmävalmisteella ei suurentanut endometriumsyövän riskiä (riskisuhde 1,0 (0,8–1,2)).

Munasarjasyöpärisiki

Pelkkää estrogeenia sisältävän tai estrogeenin ja progestiinin yhdistelmää sisältävän hormonikorvaushoidon käyttöön on liittynyt pieni munasarjasyöpädiagnoosin riskin lisäys (ks. kohta 4.4).

52 epidemiologisen tutkimuksen meta-analyysissä havaittiin, että hormonikorvaushoitoa käyttävillä naisilla oli suurempi munasarjasyövän riski kuin naisilla, jotka eivät olleet koskaan saaneet hormonikorvaushoitoa (riskisuhde 1,43; 95 prosentin luottamusväli 1,31–1,56). Naisilla, joiden ikä on 50–54 vuotta ja jotka saavat hormonikorvaushoitoa viisi vuotta, tämä aiheuttaa noin yhden lisätapauksen 2000 käyttäjää kohden. Naisilla, joiden ikä on 50–54 vuotta ja jotka eivät saa hormonikorvaushoitoa, munasarjasyöpä todetaan viiden vuoden aikana noin kahdella naisella 2000:sta.

Laskimotromboemboliariski

Hormonikorvaushoitoon liittyy 1,3–3-kertaiseksi suurentunut laskimotromboemboemolian, eli syvän laskimotukoksen tai keuhkoemboemolian, riski. Tällaisen tapahtuman esiintyminen on todennäköisempää hormonikorvaushoidon ensimmäisen vuoden aikana (ks. kohta 4.4). WHI-tutkimusten tulokset esitetään seuraavassa:

WHI-tutkimukset – laskimotromboemboemolian riskin lisäys 5 hoitovuoden aikana

Ikä (vuotta)	Ilmaantuvuus 5 vuoden aikana 1000 lumeryhmän naista kohden	Riskisuhde ja 95 %:n luottamusväli	Lisätapauksia 1000 hormonikorvaushoidon käyttäjää kohden
Suun kautta otettava pelkkä estrogeenihoito			
50–59	7	1,2 (0,6–2,4)	1 (-3–10)
Suun kautta otettava estrogeenin ja progestiinin yhdistelmähoito			
50–59	4	2,3 (1,2–4,3)	5 (1–13)

* WHI-tutkimus naisilla, joilla ei ollut kohtua

Sepelvaltimotaudin riski

- Sepelvaltimotaudin riski on hieman suurentunut yli 60-vuotiailla estrogeenin ja progestiinin yhdistelmästä koostuvan hormonikorvaushoidon käyttäjillä (ks. kohta 4.4).

Iskeemisen aivohalvauksen riski

- Pelkän estrogeenin ja estrogeenin ja progestiinin yhdistelmän käyttöön liittyy iskeemisen aivohalvauksen enintään 1,5-kertainen suhteellisen riskin lisäys. Hemorragisen aivoinfarktin riski ei ole suurentunut hormonikorvaushoidon aikana.
- Tämä suhteellinen riski ei ole riippuvainen iästä eikä hoidon kestosta, mutta koska lähtötilanteen riski on voimakkaasti riippuvainen iästä, hormonikorvaushoitoa käyttävien naisten kokonaisuivohalvausriski lisääntyy iän mukana, ks. kohta 4.4.

Yhdistetyt WHI-tutkimukset – iskeemisen aivohalvauksen riskin lisäys * 5 hoitovuoden aikana

Ikä (vuotta)	Ilmaantuvuus 5 vuoden aikana 1000 lumeryhmän naista kohden	Riskisuhde ja 95 %:n luottamusväli	Lisätapauksia 1000 hormonikorvaushoidon käyttäjää kohden
50–59	8	1,3 (1,1–1,6)	3 (1–5)

* Iskeemistä ja hemorragista aivohalvausta ei ole eroteltu toisistaan.

Muita estrogeeni-/progestiinihoidon yhteydessä ilmoitettuja haittavaikutuksia:

- Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet, endometriumsyöpä

- Sydäninfarkti ja aivohalvaus
- Epilepsian paheneminen
- Sappirakon sairaudet, maksa-adenooma
- Ihon ja ihonalaiskerrosten häiriöt: maksaläiskät, erythema multiforme, kyhmyruusu, verisuonipurppura, urtikaria, angioedeema
- Todennäköinen dementia yli 65-vuotiailla (ks. kohta 4.4)
- Kuivat silmät
- Kyynelkalvon koostumuksen muutokset.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Estradioli- tai noretisteroniyliannos on antotavan perusteella epätodennäköinen. Jos yliannoksen oireita ilmaantuu, Evorel Sequi -laastari pitää poistaa. Suun kautta otetun estrogeenin yliannoksen oireita ovat rintojen arkuus, pahoinvointi, oksentelu ja/tai metrorragia. Progesteroniyliannoksesta saattaa aiheutua masentuneisuutta, uupumusta, aknea ja hirsutismia.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Prostagreenit ja estrogeenit, sekventiaalivalmisteet, ATC-koodi: G03FB05

Evorel Sequi on yhdistelmäpakkaus, jossa on estradiolia sisältävä matriksityyppinen depotlaastari sekä estradiolia ja noretisteroniasetaattia sisältävä matriksityyppinen depotlaastari (jaksottainen hoito).

Estradiolihemihydraatti: Vaikuttava aineosa, synteettinen 17 β -estradioli, on kemiallisesti ja biologisesti samanlainen kuin ihmisen elimistössä syntyvä estradioli. Se korvaa naisilla vaihdevuosisiinä esiintyvän estrogeenin puutteen ja lievittää vaihdevuosisiä. Estrogeenit estävät vaihdevuosisiä ja munasarjojen poiston jälkeistä luukudoksen vähenemistä.

Noretisteroni: Koska estrogeenit edistävät kohdun limakalvon kasvua, pelkkä estrogeeni lisää kohdun limakalvon hyperplasian ja syövän riskiä. Progestiinin yhdistäminen vähentää merkittävästi estrogeenista johtuvaa kohdun limakalvon hyperplasian riskiä naisilla, joilla on kohtu tallella.

Annettaessa estrogeeneja ihon läpi vältetään pääosin maksan proteiinisynteesin stimulaatio, toisin kuin annettaessa estrogeeneja suun kautta. Tämän seurauksena vältetään vaikutukset reniinisubstraatin, tyroksiinia sitovan globuliinin, sukupuolihormoneja sitovan globuliinin ja kortikosteroideja sitovan globuliinin määriin verenkierrossa. Vastaavasti myös hyytymistekijät vaikuttavat pysyvän muuttumattomina.

Tiedot kliinisistä tutkimuksista:

- Estrogeenin puutoksesta johtuvien oireiden lievittyminen ja vuotojen esiintyminen
- Vaihdevuosisiäiden lievittyminen saavutettiin ensimmäisen Evorel Sequi -hoitokuukauden aikana.
- Vuotoja (säännöllistä, läpäisy- tai tiputteluvuotoa) esiintyi 88 prosentilla naisista ensimmäisen hoitovuoden aikana. Säännöllistä tyhjennysvuotoa, jonka keskimääräinen kesto oli 3 päivää, esiintyi enintään 55 prosentilla naisista. Läpäisy- ja/tai tiputteluvuotoa esiintyi enintään 13 prosentilla naisista kolmen ensimmäisen hoitokuukauden aikana ja enintään 18 prosentilla naisista hoitokuukausina 10–12. Kuukautisten puuttumista (ei vuotoa tai tiputtelua) havaittiin 6,5 prosentilla naisista ensimmäisen hoitovuoden aikana.

- Osteoporoosin ehkäisy
- Vaihdevuosina esiintyvään estrogeenin puutokseen liittyy lisääntynyt luun vaihtumisnopeus ja luumassan väheneminen.
- Estrogeenien vaikutus luun mineraalitiheyteen on annoksesta riippuvainen, mutta suhde ei kuitenkaan ole lineaarinen. Ehkäisevä vaikutus näyttää olevan tehokas niin kauan kuin hoitoa jatketaan. Hormonikorvaushoidon lopettamisen jälkeen luumassa vähenee samalla nopeudella kuin hoitoa käyttämättömillä naisilla.
- WHI-tutkimuksesta saatu näyttö sekä tutkimusten meta-analyysit osoittavat, että käynnissä oleva hormonikorvaushoito joko yksinään tai progestiiniin yhdistettynä – pääasiassa terveille naisille annettuna – vähentää lonkan ja selkärangan murtumien sekä muiden osteoporoottisten murtumien riskiä. Hormonikorvaushoito voi estää murtumia myös niillä naisilla, joilla luun tiheys on alhainen ja/tai joilla on todettu osteoporoosi, mutta näyttö tästä on vähäinen.
- Evorel Sequi -laastarien vaikutusta luun mineraalitiheyteen ei ole tutkittu. Tietoja on kuitenkin saatavissa niistä kahdesta laastarityypistä (Evorel 50 ja Evorel Conti), joista Evorel Sequi muodostuu. Kahden vuoden Evorel 50-laastarihoidon jälkeen lannerangan luun mineraalitiheyden lisäys oli $4,5 \pm 4,0$ % (keskiarvo \pm keskihajonta). Niiden naisten prosenttiosuus, joilla lannealueen luun mineraalitiheys hoidon aikana säilyi tai parani, oli 84 %. Luun mineraalitiheyden lisäys reisiluun kaulaosassa oli $1,3 \pm 2,9$ %, ja niiden naisten prosenttiosuus, joilla luun mineraalitiheys reisiluun kaulaosassa säilyi tai parani, oli 65 %. Yhden vuoden Evorel Conti -hoidon jälkeen lannerangan luun mineraalitiheyden lisäys oli $2,9 \pm 2,6$ % (keskiarvo \pm keskihajonta). Niiden naisten prosenttiosuus, joilla luun mineraalitiheys lannerangan alueella säilyi tai parani, oli 90 %. Luun mineraalitiheyden lisäys reisiluun kaulaosassa oli $2,4 \pm 3,0$ % ja niiden naisten prosenttiosuus, joilla luun mineraalitiheys reisiluun kaulaosassa säilyi tai parani oli 82 %.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen. Laastarin sisältämä estradiolihemihydraatti siirtyy estradiolina ihon läpi.

Jakautuminen. Estradioli on verenkierrossa sukupuolihormoneja sitovaan globuliiniin (35–45 %) ja albumiiniin (60–65 %) sitoutuneena. Noretisteroniasetaatti hajoaa välittömästi resorption jälkeen noretisteroniksi. Noretisteroni jakautuu laajasti elimistöön ja on verenkierrossa sukupuolihormoneja sitovaan globuliiniin (noin 36 %) ja albumiiniin (noin 61 %) sitoutuneena.

Biotransformaatio. Estradioli metaboloituu pääasiassa maksassa estroniksi, jolla on heikko estrogeeninen aktiivisuus. Estroni joko erittyy glukuronidina tai rikkihappona tai muuttuu takaisin estradioliksi. Noretisteroni metaboloituu pääasiallisesti maksassa. Metaboliitit konjugoituvat glukuronidi- ja rikkihapon kanssa. Sekä estradiolin että noretisteronin metabolia maksassa tapahtuu pääasiassa P450-entsyymijärjestelmän välityksellä. Vaikka Evorel Conti -laastareiden käytön yhteydessä verenkierrossa esiintyviä estradioli-/estronimääriä tai noretisteronimääriä ei pidetä kliinisesti tärkeinä P450-entsyymijärjestelmän aktiivisuuteen vaikuttavina tekijöinä, muut samaa reittiä metaboloituvat lääkeaineet voivat estää tai nopeuttaa hormonien metaboliaa (ks. kohta 4.5).

Eliminaatio. Estradioli poistuu elimistöstä nopeasti. Laskimonsisäisesti annetun estradiolin puoliintumisaika on noin yksi tunti. Estradioli-/estronikonjugaatit erittyvät pääasiassa munuaisten kautta. Evorel 50 ja Evorel Conti -laastareita käytettäessä estradioli-/estronisuhde on lähes yksi, samankaltainen kuin naisilla ennen vaihdevuosia. Noretisteronikonjugaatit erittyvät ulosteisiin ja virtsaan. Ihon läpi tapahtuvan annon vuoksi ensikiertoon liittyvät vaikutukset vältetään. Estradiolin ja noretisteronin farmakokineettiset tunnusluvut on esitetty seuraavassa taulukossa.

	<i>Estradioli*</i>		<i>Noretisteroni</i>	
	Toistuva käyttö, estradiolilaastari (Evorel 50)	Toistuva käyttö, estradioli-noretisteronilaastari (Evorel Conti)	Ensimmäinen laastari	Toistuva käyttö
T_{max}	11 tuntia (laastarin vaihdosta)	21 tuntia (laastarin vaihdosta)	37 tuntia	22 tuntia (laastarin vaihdosta)
C_{max}	316 pmol/l (86 pg/ml)	121 pmol/l (33 pg/ml)	706 pmol/l (240 pg/ml)	756 pmol/l (257 pg/ml)
$C_{p\grave{a}iv\grave{a}3,5}$	77 pmol/l (21 pg/ml)		420 pmol/l (143 pg/ml)	
$T_{\frac{1}{2}elim}$	6,6 tuntia		~ 15 tuntia	

* Vuorokauden kuluttua laastarin poistamisesta pitoisuudet ovat jälleen lähtötilanteen tasolla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Prekliinisiä vaikutuksia havaittiin altistuksella, joka ylittää riittävästi ihmisen enimmäisaltistuksen tai vaikutukset liittyivät korostuneisiin farmakologisiin vaikutuksiin tai lajien välillä esiintyviin eroihin hormonien säätelyssä/metaboliassa, jolloin niiden merkitys kliinisen käytön kannalta on vähäinen. Kaniineilla Evorel Conti -laastarit ovat osoittautuneet ihoa heikosti ärsyttäviksi, ja marsuilla tehdyissä herkistymistutkimuksissa heikoiksi herkistäjiksi.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Taustakalvo (ulkokerros): polyeteenitereftalaattikalvo.

Liima-aine (sisäkerros): akrylaatin ja vinyylasetaatin kopolymeeri, guarkumi.

Suojakalvo: silikonilla käsitelty polyeteenitereftalaattikalvo, joka poistetaan ennen laastarin kiinnittämistä.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Evorel Sequi -laastarin kiinnitysalueella ei saa käyttää ihovoiteita, geeliä, kosteusvoiteita tai talkkia.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C. Ei saa jäätyä. Säilytä alkuperäispakkauksessa.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko

Yksi Evorel Sequi -pakkaus sisältää 8 laastaria (4 Evorel 50 mikrog/24 tuntia -laastaria ja 4 Evorel Conti -laastaria). Laastarit on yksittäispakattu foliovuorattuihin pusseihin. Pussi koostuu nelikerroksisesta laminaatista, jossa on alumiininen kosteuseste ja paperinen ulkopinta. Evorel 50 mikrog/24 tuntia -laastareiden ja Evorel Conti -laastareiden pussit erottaa etikettien eri väreistä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Evorel Sequi -laastarin kiinnittämisestä on yksityiskohtaiset käyttöohjeet kohdassa 4.2. Käytetyt laastarit taitetaan kahtia liimapinnat vastakkain ja hävitetään talousjätteiden mukana (ei saa huuhdella WC:n viemäriin) niin, etteivät ne joudu lasten käsiin.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Theramex Ireland Limited,
Kilmore House,
Park Lane, Spencer Dock,
Dublin 1, D01 YE64,
Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO

12676

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 9.3.1998

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 8.4.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

12.12.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

EVOREL SEQUI depotplåster

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En kombinationsförpackning med Evorel Sequi innehåller:

- Fyra Evorel plåster på 50 mikrog/24 timmar, varav varje plåster innehåller 3,2 mg estradiolhemihydrat, motsvarande 3,1 mg estradiol. Ett depotplåster frisätter 50 mikrogram estradiol per 24 timmar.

och

- Fyra Evorel Conti plåster, varav varje plåster innehåller 3,2 mg estradiolhemihydrat motsvarande 3,1 mg estradiol och 11,2 mg noretisteronacetat motsvarande 9,8 mg noretisteron. Depotplåstret frisätter 50 mikrogram estradiol och 170 mikrogram noretisteronacetat per 24 timmar.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Depotplåster.

Preparatets utseende

Evorel Sequi är en kombinationsförpackning med depotplåster av s.k. matrixtyp som innehåller estradiol och depotplåster av s.k. matrixtyp som innehåller estradiol och noretisteronacetat (för sekventiell behandling). Varje plåster har en yta på 16 cm². Plåstren är fyrkantiga till sin form med rundade hörn och en tjocklek på 0,1 mm. Plåstret är ett platt laminatplåster i två skikt. Det yttre skiktet är flexibelt, genomskinligt och nästan färglöst. På utsidan, i mitten av den nedre kanten på Evorel 50 mikrog/24 timmar-plåstren är detta skikt märkt med ”CE50”, och i mitten av den nedre kanten på Evorel Conti-plåstren är detta skikt märkt med ”CEN1”. Det inre skiktet utgörs av en häftmassa av akryllim och guargummi (matrix). Denna matrix innehåller de aktiva substanserna. Häftmassan skyddas av en polyesterfilm som avlägsnas innan plåstret fästs på huden. Polyesterfilmen (silverfärgad på Evorel 50 mikrog/24 timmar och genomskinlig, plastig på Evorel Conti) är överdragen med silikon på bägge sidorna. Filmen är försedd med en skärning i S-form som gör det lättare att avlägsna skyddsfilmerna innan plåstret fästs. Varje plåster är enskilt förpackat i lufttäta, förslutna skyddspåsar. Texter och färger på etiketterna på plåstrens skyddspåsar är olika för plåstren med enbart estradiol (Evorel 50 mikrog/24 timmar) och plåstren med både estradiol och noretisteron (Evorel Conti).

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

- Substitutionsbehandling av östrogenbristsymtom hos kvinnor med intakt livmoder under och efter klimakteriet.
- Förebyggande av osteoporos hos postmenopausala kvinnor med hög risk för framtida fraktur, om de inte tål eller har kontraindikationer mot andra läkemedel godkända för att förebygga osteoporos (se även avsnitt 4.4).

Klinisk erfarenhet av behandling med Evorel Sequi hos kvinnor över 65 år är begränsad.

Försiktighet rekommenderas därför vid behandlingsstart med Evorel Sequi hos kvinnor i denna åldersgrupp.

4.2 Dosering och administreringsätt

Evorel Sequi är avsett för kontinuerlig, sekventiell hormonell substitutionsbehandling.

En behandlingscykel med Evorel Sequi sträcker sig över 28 dagar. Första delen av cykeln utgörs av fyra Evorel 50-plåster, följt av fyra Evorel Conti-plåster. Under de första 14 dagarna ska ett plåster med enbart estradiol (Evorel 50) kontinuerligt vara fäst på kroppen. Under dagarna 15–28 ska ett plåster med både estradiol och noretisteron (Evorel Conti) kontinuerligt vara fäst på kroppen. Följande behandlingscykel ska inledas omedelbart utan plåsterfri period med följande Evorel Sequi förpackning. Plåstren ska fästas på kroppen nedanför midjelinjen två gånger i veckan, d.v.s. med mellanrum på 3–4 dagar. De kvinnor som för närvarande inte får någon form av behandling med könshormoner kan inleda denna behandling vid vilken tidpunkt som helst. Om kvinnan använder någon behandling med könshormoner, måste denna behandling avslutas innan Evorel Sequi sätts in.

Tillräckliga data för att ge instruktioner om hur man bör övergå från kontinuerlig eller annan sekventiell hormonell substitutionsbehandling till Evorel Sequi saknas.

Tillräckliga data för att ge instruktioner om hur man bör övergå från kontinuerlig kombinerad hormonell substitution till Evorel Sequi saknas.

Minsta effektiva dos och kortast möjliga behandlingstid ska följas då en behandling av övergångssymtom inleds och fortsätts under en längre period.

Särskilda patientgrupper

Barn

Evorel Sequi är inte avsett för barn.

Patienter med njur- eller leverinsufficiens

Behandling av patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion har inte studerats.

Bruksanvisning

Evorel Sequi ska placeras på en ren, torr och hel hudyta nedanför midjelinjen. Olika hud- och fuktighetskrämer samt talk kan göra att plåstret fäster sämre än vanligt. Plåstret får inte fästas på bröstet eller i närheten av dem. Applikationsställena ska bytas varje gång så att det går minst en vecka innan samma hudyta används igen. Plåstret får inte fästas på söndrig eller irriterad hud. Plåstret får inte fästas vid midjan, eftersom det då kan utsättas för överdrivet skav av kläder.

Plåstret ska fästas genast efter att skyddspåsen öppnats. Avlägsna den ena halvan av skyddsplasten. Fäst den frilagda häftytan på huden från plåstrets kant mot mitten. Var försiktig så det inte bildas några veck. Dra sedan av den andra halvan av skyddsplasten och fäst hela plåstret. Iaktta fortfarande försiktighet så att inga veck uppkommer. Värm plåstret till kroppstemperatur genom att trycka på det med handflatan i cirka 30 sekunder så att plåstret fäster så bra som möjligt. Vidrör inte den häftande ytan med fingrarna.

Om depotplåstret lossnar, ska ett nytt, motsvarande Evorel Conti- eller Evorel 50-plåster appliceras omedelbart. Fortsätt ändå följa det vanliga schemat för bytesdagar. Plåstret behöver inte tas av för dusch eller bad. Plåstret ska ändå helst tas bort inför bastubad, och ett nytt plåster fästas på huden genast efteråt.

Om ett plåsterbyte glöms bort ska ett nytt plåster fästas genast då misstaget observeras. Det ursprungliga schemat för bytesdagar ska fortsättas efter detta. Ett missat plåsterbyte ökar risken för genombrotts- och stänklödningar.

Avlägsna plåstret genom att först lösgöra ett hörn, och sedan försiktigt dra av hela plåstret (se avsnitt 6.6).

Skulle häftmassa bli kvar efter att depotplåstret tagits bort, kan limmet avlägsnas genom att försiktigt gnida huden med fingrarna eller tvätta bort häftmassan med tvål eller någon olja eller fet bassalva.

4.3 Kontraindikationer

- Känd, tidigare genomgången eller misstänkt bröstcancer
- Känd eller misstänkt östrogenberoende malign tumör (t.ex. endometriecancer)
- Odiagnostiserad genital blödning
- Obehandlad endometriehyperplasi

- Tidigare eller pågående venös tromboembolism (djup ventrombos, lungemboli)
- Kända trombofila sjukdomar (t.ex. protein C-, protein S-, eller antitrombinbrist, se avsnitt 4.4)
- Aktiv eller nyligen genomgången arteriell tromboembolisk sjukdom (t.ex. angina pectoris, hjärtinfarkt)
- Akut eller tidigare leversjukdom så länge leverfunktionsvärdena inte har normaliserats
- Känd överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Porfyri
- Graviditet eller amning.

4.4 Varningar och försiktighet

För behandling av postmenopausala symtom ska hormonell substitutionsterapi endast påbörjas om symtomen påverkar livskvaliteten negativt. Vid all behandling ska en noggrann värdering av risk/nytta-balansen göras minst en gång om året och substitutionsterapin ska endast fortsätta så länge nyttan överväger riskerna.

Kunskapen kring riskerna associerade med hormonell substitutionsterapi vid behandling av prematur menopaus är begränsad. Då den absoluta risken hos yngre kvinnor är låg, kan dock nytta/risk-balansen för dessa kvinnor vara mer fördelaktig än för äldre kvinnor.

Medicinsk undersökning/uppföljning av behandlingen

Innan en hormonell substitutionsterapi inleds eller återupptas ska en noggrann anamnes tas, inklusive uppgifter om ärftliga sjukdomar. En allmän läkarundersökning (inklusive gynekologisk undersökning och undersökning av bröstet) ska göras med hänsyn till patientens egen sjukhistoria, släktens sjukhistoria samt kontraindikationer och varningar. Under behandlingstiden rekommenderas regelbundna kontroller vars frekvens och utformning bör anpassas till den enskilda kvinnan. Kvinnan ska informeras om vilken typ av förändringar i bröstet hon bör rapportera till sin läkare eller en sjuksköterska (se avsnittet ”Bröstcancer” längre fram). Kontroller, inklusive mammografi, ska utföras i enlighet med gällande rutiner för screening samt i övrigt anpassas efter den enskilda kvinnans kliniska behov.

Tillstånd som kräver skärpt uppmärksamhet

Vid förekomst av något av nedan angivna tillstånd eller om patienten tidigare haft tillståndet och/eller om det förvärrats under graviditet eller tidigare hormonbehandling, ska patienten övervakas speciellt noggrant. Hänsyn ska tas till att dessa tillstånd kan återkomma eller förvärras vid behandling med Evorel Sequi depotplåster:

- leiomyom (uterin fibroid) eller endometriosis
- riskfaktorer för tromboembolisk sjukdom (se längre fram i texten)
- riskfaktorer för östrogenberoende tumörer, t.ex. första gradens ärftlighet för bröstcancer
- hypertoni
- leversjukdom (t.ex. leveradenom)
- *diabetes mellitus* med eller utan kärilkomplikationer
- gallstenssjukdom
- migrän eller (svår) huvudvärk
- systemisk lupus erythematosus
- tidigare endometriehyperplasi (se längre fram i texten)
- epilepsi
- astma
- otoskleros
- mastopati.

Skäl till att omedelbart avbryta behandlingen

Behandlingen bör avbrytas vid uppträdande av kontraindikationer, samt i följande situationer:

- gulsot (ikterus) eller försämrad leverfunktion
- signifikant ökning av blodtrycket
- debut av migränliknande huvudvärk
- graviditet.

Endometriehyperplasi och carcinom

För kvinnor med intakt livmoder är risken för endometriehyperplasi och endometrie-cancer ökad när enbart östrogen ges under lång tid. Den rapporterade ökningen av risk för endometrie-cancer hos

kvinnor behandlade med enbart östrogen varierar mellan en fördubblad till 12 gånger större risk i jämförelse med icke-behandlade; beroende på behandlingens längd och östrogendos (se avsnitt 4.8). Efter avslutad behandling kan risken förbli förhöjd i minst 10 år.

Tillägg av ett gestagen cykliskt under minst 12 dagar per månad/28 dagars behandlingscykel, eller en kontinuerlig behandling med kombinerat östrogen-gestagen av icke-hysterektomerade kvinnor minskar den ökade risken associerad med en behandling med enbart östrogen.

Genombrottsblödningar och/eller stänklödningar kan förekomma under de första behandlingsmånaderna. Om genombrottsblödningar eller stänklödningar uppträder då behandlingen redan pågått i en tid, eller om dessa fortsätter efter avslutad behandling ska orsaken utredas, vilket kan inkludera endometriebiopsi för att utesluta endometriemalignitet.

Bröstcancer

Den samlade kunskapen visar att det finns en ökad risk för bröstcancer hos kvinnor som använder hormonell substitutionsterapi med en kombination av östrogen och gestagen eller med enbart östrogen. Risken är beroende av behandlingens längd.

Behandling med en kombination av östrogen-gestagen

- Den randomiserade placebokontrollerade studien Women's Health Initiative study (WHI) och en metaanalys av prospektiva epidemiologiska studier påvisar konsekvent en ökad risk för bröstcancer hos kvinnor som behandlas med östrogen-gestagen i kombination som hormonell substitution. Risken blir påtaglig efter ca 3 (1 - 4) år av behandling (se avsnitt 4.8).

Behandling med enbart östrogen

- WHI-studien fann ingen ökad risk för bröstcancer hos kvinnor som genomgått hysterektomi och som behandlats med enbart östrogen. Observationsstudier har mestadels rapporterat en liten ökad risk för bröstcancer som är avsevärt lägre än risken som setts med kombinationer av östrogen och gestagen (se avsnitt 4.8).

Resultat från en omfattande metaanalys har visat att den ökade risken minskar med tiden efter avslutad behandling, och att den tid det tar för att återgå till baslinjevärdena beror på hur länge den hormonella substitutionsterapin har varat. Om hormonell ersättning använts i mer än 5 år kan risken kvarstå i 10 år eller mer.

Hormonell substitutionsterapi, och särskilt då kombinationer av östrogen och gestagen, ökar densiteten i mammografiska bilder. Detta kan försvåra möjligheten att radiologiskt upptäcka bröstcancer.

Ovarialcancer (Äggstockscancer)

Ovarialcancer är mycket mer sällsynt än bröstcancer. Hos kvinnor som tar hormonell substitution med enbart östrogen eller kombinerat östrogen-gestagen, föreligger enligt epidemiologiska belegg från en omfattande metaanalys en lätt förhöjd risk. Risken blir tydlig efter 5 års användning och den går småningom tillbaka med tiden efter avbruten behandling.

Vissa andra studier, såsom WHI-prövningen, tyder på att en användning av kombinationspreparat kan vara förknippat med en liknande eller något lägre risk (se avsnitt 4.8).

Venös tromboembolisk sjukdom

- Hormonell substitutionsterapi är associerat med en 1,3–3 gånger större risk för utveckling av venös tromboembolism (VTE), d.v.s. djup ventrombos eller lungemboli. I en randomiserad kontrollerad studie och i epidemiologiska studier har risken för kvinnor som använder hormonell substitution konstaterats vara dubbelt eller tre gånger så hög som risken för kvinnor som inte använder substitution. För kvinnor som inte använder hormonell substitution uppskattas det under en femårsperiod att inträffa ungefär 3 fall av VTE per 1 000 kvinnor i åldrarna 50–59 år och 8 fall per 1 000 kvinnor i åldrarna 60–69 år. Antalet extra fall av VTE under en period på 5 år hos friska kvinnor som får hormonell substitutionsbehandling uppskattas till mellan 2 och 6 (det mest sannolika estimatet = 4) per 1 000 kvinnor i åldrarna 50–59 år och mellan 5 och 15 (det mest sannolika estimatet = 9) per 1 000 kvinnor i åldrarna 60–69 år. Risken för VTE är större under det första året av HRT än senare (se avsnitt 4.8)
- Allmänt erkända riskfaktorer för venös tromboembolism är tidigare venösa tromboemboliska

händelser hos patienten eller hos en släkting, bruk av östrogen, hög ålder, större kirurgiska ingrepp, långvarig immobilitet, betydande övervikt (BMI > 30 kg/m²), graviditet/barnsängstid, och systemisk lupus erythematosus (SLE) och cancer. Det råder inte enighet om den eventuella betydelsen av varicer för VTE.

- Kvinnor med tidigare venös tromboembolism eller tillstånd med känd tendens till VTE, har en ökad risk för VTE. En hormonell substitutionsterapi kan ytterligare öka denna risk. För att kunna utesluta benägenhet för trombofili ska det utredas om patienten tidigare haft tromboemboli eller återkommande spontanaborter eller om dessa ofta förekommit i patientens släkt. Hormonell substitutionsterapi ska klassificeras som kontraindicera tills en grundlig bedömning av de trombofila bakgrundsfaktorerna har gjorts eller antikoagulantibehandling inletts (se avsnitt 4.3).
- Risken och nyttan med en hormonell substitutionsbehandling ska övervägas noga hos kvinnor som redan behandlas med antikoagulantia.
- Om kvinnan inte själv upplevt någon venös tromboembolisk händelse, men någon släkting i första ledet har upplevt trombos vid ung ålder, kan kvinnan erbjudas screening efter att hon noggrant informerats om de begränsningar som är förknippade med denna metod (endast en del av alla trombofila störningar kan upptäckas med hjälp av screening). Om någon trombofil störning som kan identifiera de familjemedlemmar som har en ökad tendens till tromboser konstateras, eller om störningen är svår (t.ex. brist på antitrombin, protein S eller protein C eller en kombination av olika störningar) är en hormonell substitutionsterapi kontraindicerad.
- Risken för venös tromboembolism kan tillfälligt öka vid långvarig immobilisering, vid svårt trauma eller större kirurgiska ingrepp. Som hos alla postoperativa patienter ska stor uppmärksamhet fästas vid förebyggande åtgärder för att förhindra VTE. Om en elektiv operation, särskilt i bukområdet eller en benoperation, sannolikt kommer att leda till långvarig immobilisering rekommenderas ett tillfälligt avbrytande av den hormonella substitutionsterapin med start 4–6 veckor före operationen. Substitutionsterapin får inte sättas in på nytt innan patienten är fullständigt mobiliserad igen.
- Om venös tromboembolism utvecklas efter att behandlingen inletts ska Evorel Sequi sättas ut. Patienten ska uppmanas att genast kontakta läkare vid eventuella tromboemboliska symtom (t.ex. smärtsamt ödem i benet, plötslig bröstsmärta, andnöd).

Kranskärslsjukdom (Coronary artery disease)

Randomiserade kontrollerade studier har inte kunnat påvisa något skydd mot hjärtinfarkt hos kvinnor med eller utan befintlig kranskärslsjukdom som behandlats med kombinerat östrogen-gestagen eller enbart östrogen som hormonell substitutionsterapi.

Kombinerad östrogen-gestagen behandling

Den relativa risken för kranskärslsjukdom under behandling med kombinerat östrogen-gestagen är något ökad. Eftersom baslinjen för absolut risk för kranskärslsjukdom är starkt kopplat till ålder, är antalet extra fall av kranskärslsjukdom på grund av användning av östrogen-gestagen, väldigt lågt hos friska kvinnor nära menopaus, medan risken ökar med stigande ålder.

Behandling med enbart östrogen

Randomiserade kontrollerade data visar ingen ökad risk för kranskärslsjukdom hos kvinnor som genomgått hysterektomi och som behandlas med enbart östrogen. På basen av ökande data kan en behandling med enbart östrogen som sätts in under tidig menopaus minska risken för kranskärslsjukdom.

Ischemisk stroke

En omfattande randomiserad klinisk studie (Women's Health Initiative, WHI-studien) fann som ett sekundärt resultatutfall en ökad risk för ischemisk stroke hos friska kvinnor som kontinuerligt behandlades med kombinationsbehandling av konjugerade östrogener och medroxiprogesteronacetat (MPA). För kvinnor som inte får hormonell substitutionsterapi uppskattas att det under en femårsperiod inträffar ungefär 3 fall av stroke per 1 000 kvinnor i åldrarna 50–59 år och 11 fall per 1 000 kvinnor i åldrarna 60–69 år. Antalet extra fall av stroke hos kvinnor som tar konjugerade östrogener under 5 år uppskattas till mellan 0 och 3 (det mest sannolika estimatet = 1) per 1 000 kvinnor i åldrarna 50–59 år och mellan 1 och 9 (det mest sannolika estimatet = 4) per 1 000 kvinnor i åldrarna 60–69 år. Det är inte känt om den ökade risken även gäller för andra hormonersättningsprodukter.

En kombinerad behandling med östrogen-gestagen och behandling med enbart östrogen är associerade med en upp till 1,5 gånger ökad risk för ischemisk stroke. Den relativa risken förändras inte med ålder

eller tidsintervall efter menopaus. Dock ökar den generella risken för stroke med åldern hos kvinnor som behandlas med hormonell substitution, eftersom baslinjen för strokerisk är starkt åldersberoende (se avsnitt 4.8).

Hypothyreoidism

Patienter som behöver substitutionsbehandling med tyreoidhormon bör regelbundet kontrolleras avseende tyreoidfunktion när de behandlas med HRT för att säkerställa att tyreoidhormonnivåerna ligger kvar inom ett acceptabelt intervall.

Angioödem

Östrogener kan orsaka eller förvärra symtomen på angioödem, särskilt hos kvinnor med ärftligt angioödem.

Andra tillstånd

- Östrogener kan ge vätskeretention, varför patienter med hjärtsjukdom eller nedsatt njurfunktion bör observeras noga.
- Kvinnor med känd hypertriglyceridemi bör noggrant följas upp under behandling med östrogen eller hormonell substitution, eftersom sällsynta fall av betydligt förhöjda triglyceridnivåer i plasma, som kan leda till pankreatit, har beskrivits vid östrogenbehandling till kvinnor med detta tillstånd.
- Exogena östrogener kan orsaka eller förvärra symtomen på ärftligt eller förvärvat angioödem.
- Övriga tillstånd som kräver uppföljning vid behandling med östrogen är störningar i leverns funktion, lindrig leverinsufficiens och tidigare kolestatisk ikterus.
- Östrogener ökar mängden tyreoidbindande globulin (TBG) vilket medför ökade nivåer av cirkulerande tyreoidhormon, mätt såsom proteinbundet jod (PBI), T4-nivåer (mätt med kolonn eller med radioimmunoassay) och T3-nivåer (mätt med radioimmunoassay). T3-resinupptaget minskar, vilket speglar de ökade nivåerna av TBG. Koncentrationerna av fritt T4 och fritt T3 är opåverkade. Även andra bindande proteiner kan öka i serum, t.ex. kortikosteroidbindande globulin (CBG) och könshormonbindande globulin (SHBG), vilket leder till ökade nivåer av cirkulerande kortikosteroider respektive könssteroider. De fria eller biologiskt aktiva hormonkoncentrationerna förändras dock inte. Andra plasmaproteiner kan öka (substrat för angiotensinogen/renin, alfa-1-antitrypsin, ceruloplasmin).
- En användning av HRT förbättrar inte de kognitiva funktionerna. Det finns vissa bevis för en ökad risk för trolig demens hos kvinnor som börjar använda kontinuerlig kombinerad hormonell substitution eller enbart östrogen efter att de fyllt 65 år.

Hepatit C

Under kliniska studier med hepatit C-virus (HCV)-kombinationsbehandlingen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller utan dasabuvir, var ALAT-förhöjningar på mer än 5 gånger den övre normalvärdesgränsen signifikant mer frekvent förekommande hos kvinnor som använde läkemedel innehållande etinylestradiol, så som kombinerade hormonella preventivmedel. Dessutom observerades ALAT-förhöjningar även hos kvinnor som behandlades med glekaprevir/pibrentasvir och som använde läkemedel innehållande etinylestradiol, t.ex. kombinerade hormonella preventivmedel. Kvinnor som använde läkemedel innehållande andra östrogener än etinylestradiol, så som estradiol, hade en ALAT-förhöjning liknande de som inte fått några östrogener; men på grund av det begränsade antalet kvinnor som tar dessa andra östrogener bör försiktighet iaktas vid samtidig administrering med kombinationsbehandlingen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller utan dasabuvir och även behandlingen glekaprevir/pibrentasvir. Se avsnitt 4.5.

Evorel Sequi kan inte användas som preventivmedel.

Kontaktsensibilisering kan förekomma vid alla topikala applikationer. Även om det är mycket sällsynt, kan kvinnor utveckla kontaktsensibilisering mot något av innehållsämnen i plåstret och de ska därför varnas för att svår hypersensibilisering kan inträffa vid fortsatt exponering för det orsakande ämnet.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Metabolismen av östrogener och gestagener kan öka vid samtidig behandling med substanser som är kända för att inducera enzym som metaboliserar läkemedel, speciellt cytokrom P450 enzymer. Exempel på sådana substanser är antiepileptika (t.ex. fenobarbital, fenytoin, karbamazepin), medel mot

infektioner (t.ex. rifampicin, rifabutin, nevirapin, efavirenz) och bosentan.

Trots att ritonavir, telaprevir och nelfinavir är kända för att vara starka hämmare av läkemedelsmetaboliserande enzym, har dessa substanser, när de ges tillsammans med steroidhormoner, inducerande egenskaper. Naturläkemedel innehållande Johannesört (*Hypericum perforatum*) kan också inducera metabolismen av östrogener och gestagener genom en inducering av vissa hepatiska cytochrom P450-enzym (CYP3A4) och P-glykoprotein. Induktionen av P450-enzymerna kan leda till en sänkt halt av östrogenkomponenten av Evorel 50 och Evorel Conti i plasma, vilket kan försämra den terapeutiska effekten och orsaka oregelbundna blödningar. Då man använder depotplåster undviks första passage-effekt i levern, och därför kan transdermalt tillfört östrogen och gestagen antas påverkas i mindre utsträckning än peroralt intagna hormoner av enzyminducerande substanser. Induktionen av dessa enzymer kan möjligen försämra effekten som skyddar mot slemhinnehyperplasi.

Då metabolismen av östrogener och gestagener ökar, kan detta rent kliniskt sett leda till försvagad effekt och förändringar i den uterina blödningsprofilen.

Andra interaktioner

Under kliniska studier med HCV-kombinationsbehandlingen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller utan dasabuvir, var ALAT-förhöjningar på mer än 5 gånger den övre normalvärdesgränsen signifikant mer frekvent förekommande hos kvinnor som använde läkemedel innehållande etinylestradiol, så som kombinerade hormonella preventivmedel. Kvinnor som använde läkemedel innehållande andra östrogener än etinylestradiol, så som estradiol, hade en ALAT-förhöjning liknande de som inte fått några östrogener; men på grund av det begränsade antalet kvinnor som tar dessa andra östrogener bör försiktighet iaktas vid samtidig administrering med kombinationsbehandlingen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller utan dasabuvir och även behandlingen glekaprevir/pibrentasvir (se avsnitt 4.4).

Vid transdermal administrering undviks förstapassagemetabolismen i levern, vilket innebär att transdermalt applicerade östrogener och gestagener vid hormonell substitutionsbehandling kan påverkas mindre av dessa enzyminducerande medel än oralt administrerade hormonpreparat.

Inverkan av hormonella substitutionspreparat med östrogen på andra läkemedel

Då preventivmedel med östrogen tagits samtidigt med lamotrigin, har dessa visat sig ge en betydande sänkning av lamotriginhalten i plasma till följd av en initiering av glukuronidationen av lamotrigin. Detta kan försämra anfallskontrollen. Även om möjliga interaktioner mellan hormonell substitutionsbehandling och lamotrigin inte har studerats, antas likartade interaktioner förekomma. Detta kan leda till en försämrad anfallskontroll hos kvinnor som använder bägge läkemedlen samtidigt.

Vissa blodprovsanalyser kan påverkas av östrogenbehandling (se avsnitt 4.4).

4.6 Gravitet och amning

Graviditet

Evorel Sequi är inte avsett för användning under graviditet. Om graviditet inträffar under behandling med Evorel Sequi depotplåster ska behandlingen avbrytas omgående.

Kliniska data från ett begränsat antal graviditeter som exponerats för Evorel Sequi tyder inte på några fosterskadande effekter orsakade av noretisteronacetat. Vid doser högre än vad som normalt används i perorala konceptionsmedel och vid hormonell substitution, har maskulinisering av kvinnliga foster observerats.

Resultaten från de flesta epidemiologiska studier som genomförts hittills och som är relevanta gällande oavsiktlig fetal exponering med kombinationer av östrogen och gestagen, tyder inte på teratogena eller fetotoxiska effekter.

Amning

Evorel Sequi är inte indicerat under amning.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Information om effekt på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner saknas.

4.8 Biverkningar

Ungefär en tredjedel av alla kvinnor som behandlas med hormonell substitution innehållande en kombination av östrogen och gestagen kan förväntas uppvisa biverkningar. De vanligaste rapporterade biverkningarna är spänningskänslor och smärtor i bröstet (31 %), reaktioner på applikationsstället (20 % vanligen lindrigt erytem), dysmenorré (19 %), oregelbundna blödningar (12,7 %) och huvudvärk (10 %).

Utöver biverkningarna ovan, presenteras i tabellen nedan biverkningar som rapporterats i samband med hormonell substitutionsterapi innehållande estradiol och noretisteron vid kliniska prövningar och efter marknadsintroduktion samt biverkningar som rapporterats i samband med kliniska prövningar med enbart estradiol. Frekvenserna har klassificerats på följande vis:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	Biverkning					
	Frekvens					
	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)	Ingen känd frekvens**
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)			Bröstcancer, fibroadenom i bröstet	Uterint leiomyom, cysta på äggledaren, cervixpolyper		Endometrie-cancer
Immunsystemet				Överkänslighet		
Psykiska störningar		Depression*, nervositet*, affektlabilitet, ångest		Libido-förändringar		
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk*	Yrsel*, sömnsvårigheter*	Migrän, vertigo	Parestesier, epilepsi***		Stroke
Hjärtat		Palpitationer				
Blodkärl		Kärlvidgning	Hypertension, äderbräck	Venös embolism, trombos***		
Magtarmkanalen		Illamående, utspänd buk*, diarré*, dyspepsi*, bukmärta	Kräkningar, flatulens***			
Lever och gallvägar				Gallblåsesjukdom, kolelitis	Kolestatisk gulsot	
Hud och subkutan vävnad		Akne*, utslag, pruritus*, torr hud	Missfärgning av huden			Alopeci, Stevens-Johnsons syndrom
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Ryggsmärta*, smärta i extremiteterna*, artralgi	Myalgi***	Myasteni		

Reproduktions-organ och bröstkörtel	Bröstmärta*, ömma bröst, dysmenorré*, menstruations- rubbningar*	Bröstförstoring*, menorragi*, vaginal flytning*, metrorragi, uterinspasmer, vaginal infektion, endometrie- hyperplasi				
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Reaktioner på applikations- stället	Smärta, asteni, ödem*, viktökning*				
Undersökningar			Förhöjda transaminas- värden			

* Biverkningar associerade med östrogen och gestagen har funnits vara relativt mindre frekventa med den lägsta styrkan

** Rapporterade efter marknadsgodkännande

*** Biverkningar som i kliniska prövningar även rapporterats vid behandling med enbart estradiol

Risk för bröstcancer

- En upp till dubblerad risk för att få diagnosen bröstcancer har rapporterats för kvinnor som fått kombinerad behandling med östrogen och gestagen i mer än 5 år.
- Den ökade risken för kvinnor som använder enbart östrogen är lägre än vad som konstaterats för kvinnor som använder en kombination av östrogen och gestagen.
- Risken är beroende av behandlingstidens längd (se avsnitt 4.4).
- Absoluta riskestimater baserade på resultat från den största randomiserade och placebokontrollerade studien (WHI-studien) och den mest omfattande metaanalysen av prospektiva epidemiologiska studier presenteras nedan.

Den mest omfattande metaanalysen av prospektiva epidemiologiska studier:

Beräknad tilläggsrisk för bröstcancer efter 5 års användning hos kvinnor med BMI 27 (kg/m²)

Ålder vid HRT-start (år)	Incidens under en 5-årsperiod per 1 000 kvinnor som aldrig använt HRT (ålder: 50-54 år)*	Risikkvot	Antal extra fall efter 5 år per 1 000 kvinnor som använt HRT
Enbart östrogen			
50	13,3	1,2	2,7
Kombinerad östrogen-gestagenbehandling			
50	13,3	1,6	8,0

* Taget från incidenstal i utgångsläget i England 2015 hos kvinnor med BMI 27 (kg/m²)

Obs! Eftersom bakgrundsincidensen för bröstcancer varierar mellan olika EU-länder, förändras även antalet extra fall av bröstcancer proportionellt.

Beräknad ökad risk för bröstcancer efter 10 års användning hos kvinnor med BMI 27 (kg/m²)

Ålder vid HRT-start	Incidens under en 10-årsperiod per 1 000 kvinnor som aldrig använt HRT (ålder: 50-59 år)*	Risikkvot	Ytterligare fall per 1 000 HRT-användare
Enbart östrogen			
50	26,6	1,3	7,1
Kombinerad östrogen-gestagenbehandling			
50	26,6	1,8	20,8

* Taget från incidenstal i utgångsläget i England 2015 hos kvinnor med BMI 27 (kg/m²)

Obs! Eftersom bakgrundsincidensen för bröstcancer varierar mellan olika EU-länder, förändras även antalet extra fall av bröstcancer proportionellt.

De amerikanska WHI-studierna – adderad risk för bröstcancer efter 5 års användning

Ålder (år)	Incidens per 1 000 kvinnor i placebogruppen under en 5-årsperiod	Risikkvot (95 % konfidensintervall)	Extra fall per 1 000 kvinnor som använt hormonell substitution under en 5-årsperiod (95 % konfidensintervall)
Enbart östrogen (konjugerat hästöstrogen, CEE)			
50 – 79	21	0,8 (0,7–1,0)	-4 (-6–0)*‡
Östrogen och gestagen (konjugerat hästöstrogen och medroxyprogesteronacetat, CEE + MPA)‡			
50 – 79	17	1,2 (1,0–1,5)	+4 (0–9)
‡ När analysen begränsades till enbart de kvinnor som före studien inte hade använt hormonell substitution fanns ingen uppenbar ökad risk under de första 5 behandlingsåren: Efter 5 år var risken högre än hos icke-behandlade. * WHI-studien hos kvinnor utan livmoder uppvisade ingen ökad risk för bröstcancer.			

Risk för endometrie cancer

Postmenopausala kvinnor med kvarvarande livmoder

Risken för endometrie cancer är cirka 5 fall per 1 000 kvinnor med kvarvarande livmoder som inte använder hormonell substitutionsterapi. För kvinnor med kvarvarande livmoder rekommenderas inte användning av substitutionsterapi med enbart östrogen, eftersom det ökar risken för endometrie cancer (se avsnitt 4.4).

Risken för endometrie cancer vid behandling med enbart östrogen varierar beroende på behandlingstidens längd och dosen östrogen. I epidemiologiska studier varierade riskökningen mellan mellan 5 och 55 extra fall per 1 000 kvinnor i åldern 50 - 65 år.

Tillägg av ett gestagen till östrogenbehandlingen i åtminstone 12 dagar per cykel kan förebygga denna ökade risk. I studien "Million Women Study" visade fem års kombinerad hormonell substitution (sekventiell eller kontinuerlig) ingen ökad risk för endometrie cancer [Risikkvot på 1,0 (0,8 - 1,2)].

Risk för ovarialcancer

Användning av hormonell substitution med enbart östrogen eller kombinerat östrogen-gestagen har förknippats med en lätt förhöjd risk för diagnosen ovarialcancer (se avsnitt 4.4).

Vid en metaanalys från 52 epidemiologiska studier rapporterades en förhöjd risk för ovarialcancer hos kvinnor som använder hormonell substitution jämfört med kvinnor som aldrig använt hormonell substitution (risikkvot 1,43; 95 % konfidensintervall 1,31 - 1,56). För kvinnor i åldern 50 - 54 år som använder hormonell substitution i 5 år ger detta omkring 1 extra fall per 2 000 användare. För kvinnor i åldern 50 - 54 som inte använder hormonell substitution kommer ungefär 2 av 2 000 kvinnor att diagnosticeras med ovarialcancer under en 5-årsperiod.

Risk för ve nös tromboembolism

Hormonell substitutionsbehandling är associerad med en 1,3 - 3 gånger större relativ risk för att utveckla ve nös tromboembolism (VTE), d.v.s. djup ventrombos eller lungemboli. Förekomsten av en sådan händelse är mer trolig under det första året av substitutionsbehandling än senare (se avsnitt 4.8). Resultat från WHI-studier presenteras i följande tabell:

WHI-studier – tilläggs risk för VTE över en period på 5 års användning

Ålder (år)	Incidensen per 1 000 kvinnor i placebogruppen över 5 års tid	Risikkvot (95 % konfidensintervall)	Extra fall per 1 000 kvinnor som använder hormonell substitution

Enbart östrogen (oralt)*			
50–59	7	1,2 (0,6–2,4)	1 (-3–10)
Kombinerat östrogen-gestagen (oralt)			
50–59	4	2,3 (1,2–4,3)	5 (1–13)
* WHI-studien hos kvinnor utan livmoder			

Risk för kranskärslsjukdom

- Risken för kranskärslsjukdom är något förhöjd hos användare av kombinerad hormonell substitution med östrogen och gestagen vid över 60 års ålder (se avsnitt 4.4).

Risk för ischemisk stroke

- En behandling med enbart östrogen eller kombinerat östrogen-gestagen är associerat med en upp till 1,5 gånger ökad relativ risk för ischemisk stroke. Risken för hemorragisk stroke är inte ökad under användning av hormonell substitution.
- Denna relativa risk är inte beroende av ålder eller behandlingstidens längd, men eftersom baslinjerisken är starkt beroende av ålder, kommer den totala risken för stroke hos kvinnor som använder hormonell substitution att öka med åldern (se avsnitt 4.4).

Kombinerade WHI-studier – ökad risk för ischemisk stroke* under en period på 5 år

Ålder (år)	Incidensen per 1 000 kvinnor i placebogruppen över 5 års tid	Risikkvot (95 % konfidensintervall)	Extra fall per 1 000 kvinnor som använder hormonell substitution
50–59	8	1,3 (1,1–1,6)	3 (1–5)
* Ischemisk och hemorragisk stroke har inte specificerats var för sig			

Andra biverkningar som har rapporterats i association med behandling med östrogen/gestagen:

- God- och elakartade tumörer, endometrie cancer
- Hjärtinfarkt och stroke
- Förvärrad epilepsi
- Gallblåsesjukdom, leveradenom
- Hud- och subkutana sjukdomar: kloasma, *erythema multiforme*, *erythema nodosum*, vaskulär purpura, urtikaria, angioödem
- Sannolik demens vid över 65 års ålder (se avsnitt 4.4)
- Torra ögon
- Förändring i tårfilmens komposition.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoseri ng

På grund av administrerings sättet är det osannolikt att överdosering av estradiol eller noretisteron skulle inträffa. Om tecken på överdosering uppkommer ska Evorel Sequi depotplåstret avlägsnas från huden. Symtom på överdosering vid oral behandling med östrogener är ömma bröst, illamående, kräkningar och/eller metrorragi. En överdosering av gestagener kan leda till nedstämdhet, utmattning, akne och hirsutism.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Gestagener i kombination med estrogener, sekvenspreparat;
ATC-kod: G03FB05

Evorel Sequi är en kombinationsförpackning med depotplåster av matrixtyp som innehåller estradiol och depotplåster av matrixtyp som innehåller estradiol och noretisteronacetat (sekventiell behandling).

Estradiolhemihydrat: Den aktiva substansen, estradiolhemihydrat, syntetiskt 17 β -estradiol, är kemiskt och biologiskt identisk med endogent, humant estradiol. Det ersätter den förlorade östrogenproduktionen hos kvinnor efter menopaus och lindrar menopausala symtom. Östrogener förhindrar benförlust efter menopaus eller efter ooforektomi.

Noretisteron: Eftersom östrogen stimulerar tillväxten av endometriet ökar risken för endometrie hyperplasi och endometrie cancer om det ges ensamt. Tillägg av gestagen reducerar betydligt den östrogeninducerade risken för endometrie hyperplasi hos kvinnor som inte har genomgått hysterektomi.

Då östrogener tillförs via huden undviks, i motsats till läget vid peroral administrering, huvudsakligen leverns proteinsyntesstimulerande effekt. På så vis undviks inverkan på mängderna reninsubstrat, tyroxinbindande globulin, könshormonbindande globulin och kortikosteroidbindande globulin i blodet. Även koagulationsfaktorernas mängd ser ut att bibehållas oförändrade.

Information från kliniska prövningar:

- Lindring av symtom på östrogenbrist och information om blödningsmönster
 - Lindring av menopausala symtom uppnåddes under Evorel Sequi-behandlingens första månad.
 - Blödningar (regelbundna, genombrotts- eller stänklödningar) förekom hos 88 % av kvinnorna under det första året av behandling. Regelbundna bortfallsblödningar med en medellängd på 3 dagar förekom hos högst 55 % av kvinnorna. Genombrotts- och stänklödningar förekom hos högst 13 % under de första tre behandlingsmånaderna och hos högst 18 % av kvinnorna under behandlingsmånaderna 10–12.
 - Amenorré (varken blödning eller stänklödning) rapporterades hos 6,5 % av kvinnorna under det första behandlingsåret.
- Osteoporosprofylax
 - Östrogenbrist efter menopaus är associerat med en ökad benomsättning och en minskning av benmassan.
 - Effekten av östrogen på benmineraltätheten är dosberoende, men tycks ändå inte vara linjär. Effekten tycks kvarstå så länge behandlingen pågår. Efter avslutad hormonell

substitutionsbehandling sker förlusten av benmassa över tid i ungefär samma takt som hos obehandlade kvinnor.

- Resultat från WHI-studien och från meta-analys av andra studier visar att pågående hormonell substitution med enbart östrogen eller med östrogen-gestagen i kombination, givet till företrädesvis friska kvinnor, minskar risken för höft- och kotfrakturer och andra osteoporosfrakturer. Hormonell substitutionsterapi kan även förhindra frakturer hos kvinnor med låg bentäthet och/eller med diagnostiserad osteoporos. Bevisen för detta är dock begränsade.
- Effekten av Evorel Sequi på benmineraltätheten har inte undersökts. Information som gäller för de två typerna av plåster (Evorel 50 och Evorel Conti) som ingår i Evorel Sequi finns dock att tillgå. Efter två års behandling med Evorel 50 hade benmineraltätheten i ländryggen ökat med $4,5 \pm 4,0$ % (medelvärde \pm SD). 84 % av kvinnorna antingen behöll eller ökade sin benmineraltäthet i ländryggen. Ökningen av benmineraltätheten i lårbenshalsen var $1,3 \pm 2,9$ %, och andelen kvinnor vars benmineraltäthet i lårbenshalsen antingen bibehölls eller förbättrades var 65 %. Efter ett års behandling med Evorel Conti depotplåster hade benmineraltätheten i ländryggen ökat med $2,9 \pm 2,6$ % (medelvärde \pm SD). 90 % av kvinnorna behöll eller ökade sin benmineraltäthet i ländryggen under behandlingen. Ökningen av benmineraltätheten i lårbenshalsen var $2,4 \pm 3,0$ %, och andelen kvinnor vars benmineraltäthet i lårbenshalsen antingen bibehölls eller förbättrades var 82 %.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption. Depotplåstrets estradiolhemihydrat passerar genom huden i form av estradiol.

Distribution. I blodcirkulationen förekommer estradiol bundet till könshormonbindande globulin (35–45 %) och albumin (60–65 %). Noretisteronacetat faller sönder till noretisteron omedelbart efter resorptionen. Noretisteron distribueras effektivt i kroppen och förekommer bundet till könshormonbindande globulin (cirka 36 %) och albumin (cirka 61 %) i blodet.

Metabolism. Estradiol metaboliseras huvudsakligen i levern till estron, vilket innehar en svag östrogen effekt. Estron utsöndras antingen i form av glukuronid eller svavelsyra, eller omvandlas tillbaka till estradiol. Noretisteron metaboliseras främst i levern. Metaboliterna konjugeras med glukuronid- och svavelsyra. Levermetabolismen hos både estradiol och noretisteron förmedlas huvudsakligen via P450-enzymssystemet. Trots att mängderna estradiol/estron eller noretisteron i blodet inte anses inverka på P450-enzymssystemets aktivitet i kliniskt betydande grad vid bruk av Evorel Sequi depotplåster, kan andra läkemedel som metaboliseras via samma system hämma eller öka metabolismen av hormoner (se avsnitt 4.5).

Eliminering. Estradiol utsöndras fort ur kroppen. Halveringstiden för intravenöst administrerat estradiol är cirka en timme. Estradiol-/estronkonjugat utsöndras huvudsakligen via njurarna. Vid bruk av Evorel 50 och Evorel Conti är förhållandet mellan estradiol och estron närapå ett, d.v.s. likartat som hos kvinnor före menopaus. Noretisteronkonjugaten utsöndras i feces och urin.

Vid transdermal tillförsel undviks förstapassageeffekterna så gott som helt och hållet. De farmakokinetiska parametrarna för estradiol och noretisteron presenteras i följande tabell.

	<i>Estradiol*</i>		<i>Noretisteron</i>	
	Fortgående användning av estradiolplåster (Evorel 50)	Fortgående användning av estradiol-noretisteronplåster (Evorel Conti)	Första plåstret	Fortgående användning
T_{max}	11 timmar (efter byte av	21 timmar (efter byte av plåster)	37 tuntia	22 timmar (efter byte av plåster)

	plåster)			
C _{max}	316 pmol/l (86 pg/ml)	121 pmol/l (33 pg/ml)	706 pmol/l (240 pg/ml)	756 pmol/l (257 pg/ml)
C _{dag3,5}	77 pmol/l (21 pg/ml)		420 pmol/l (143 pg/ml)	
T _{½elim}	6,6 timmar		~ 15 timmar	

*Ett dygn efter att plåstret tagits bort hade halterna återgått till baslinjen.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Prekliniska effekter observerades vid exponeringsnivåer som överskred den maximala exponeringen hos människa i tillräcklig grad eller i situationer där effekterna hängde samman med överdrivna farmakologiska effekter eller skillnader i den hormonella regleringen/metabolismen mellan olika arter; vilket innebär att den kliniska betydelsen av dessa observerade effekter är ringa.

Hos kaniner har Evorel Sequi depotplåstren visat sig ha en lätt hudirriterande effekt och vid sensitiseringsstest hos marsvin har de visat sig vara svagt sensitiserande.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Plåsterfilm (ytterskikt): polyetentereftalatfilm

Häftmassa (innerskikt): kopolymer av akrylat och vinylacetat, guargummi

Skyddsfolie: polyesterfilm belagd med polyetentereftalatfilm. Ska tas bort innan plåstret fästs på huden.

6.2 Inkompatibiliteter

Inga hudkrämer, geler, fuktighetskrämer eller talk får användas på det område där Evorel Sequi ska fästas.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C. Får ej frysas. Förvaras i originalförpackningen.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

En förpackning Evorel Sequi innehåller 8 plåster (4 plåster Evorel 50 mikrog/24 timmar och 4 plåster Evorel Conti). Depotplåstren är individuellt förpackade i foliebeklädda påsar. Påsarna består av laminat i fyra skikt med en fuktbarriär av aluminium och utsida av papper. Påsarna med Evorel 50 mikrog/24 timmar och Evorel Conti känns igen på basen av de olikfärgade etiketterna.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Detaljerade instruktioner för hur Evorel Sequi ska appliceras på huden finns i avsnitt 4.2. Använt plåster ska vikas ihop med den självhäftande sidan inåt och slängas i hushållsavfallet (får ej spoleras).

ned i toaletten) så att barn inte kan komma åt det.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Theramex Ireland Limited,
Kilmore House,
Park Lane, Spencer Dock,
Dublin 1, D01 YE64,
Irland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

12676

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 9.3.1998
Datum för den senaste förnyelsen: 8.4.2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

12.12.2023